

Klinik für Neurologie

Leiter: Professor Dr. med. A. C. Ludolph

Klinische, elektrophysiologische, neuropsychologische und
magnetresonanztomographische Phänotypisierung der
Hereditären Spastischen Paraparesen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Annette Baumgartner

Heilbronn

2006

Amtierender Dekan: Professor Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Professor Dr. Jan Kassubek

2. Berichterstatter: Professor Dr. Georg Grön

Tag der Promotion: 30.05.2008

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	S. 4
1. Einleitung	S. 9
1.1. Historische Entwicklung und aktueller Wissensstand	S. 9
1.2. Fragestellung und Zielsetzung	S. 15
2. Untersuchte Patienten und Methodik	S. 17
2.1. Patienten	S. 17
2.2. Anamnese und klinische Untersuchung	S. 21
2.3. Elektrophysiologische Untersuchungen	S. 23
2.4. Magnetresonanztomographie	S. 28
2.5. Neuropsychologische Untersuchungen	S. 36
2.6. Statistische Auswertungen	S. 45
3. Ergebnisse	S. 46
3.1. Anamnese	S. 46
3.2. Klinische Untersuchung	S. 50
3.3. Elektrophysiologische Untersuchungen	S. 57
3.4. Magnetresonanztomographie	S. 62
3.5. Neuropsychologische Untersuchungen	S. 78
3.6. Korrelationen zwischen der Parenchymalfraktion des Gehirns einerseits und den Ergebnissen der neuropsychologischen Untersuchungen andererseits	S. 82
4. Diskussion	S. 86
4.1. Klinische Parameter	S. 86
4.2. Elektrophysiologische Untersuchungen	S. 93
4.3. Magnetresonanztomographie	S. 96
4.4. Neuropsychologische Untersuchungen	S.104
4.5. Zusammenfassende Wertung aller erhobenen Befunde	S.108
5. Zusammenfassung	S.111
6. Literaturverzeichnis	S.113
7. Danksagung	S.120

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.:	Abbildung
Abd.:	Abduktion
AD:	autosomal dominant
Add.:	Adduktion
ALS:	amyotrophe Lateralsklerose
Ampl.:	Amplitude
AP:	Antwortpotential
AR:	autosomal rezessiv
AV:	Allgemeines Verständnis (Untertest des HAWIK)
AW:	Allgemeines Wissen (Untertest des HAWIK)
BE:	Bilderergänzen (Untertest des HAWIK)
BO:	Bilderordnen (Untertest des HAWIK)
BPF:	Parenchymalfraktion des Gehirns (brain parenchymal fraction)
BWK:	Brustwirbelkörper
CC:	Corpus callosum
cHSP:	komplizierte (complicated) hereditäre spastische Paraparesen
cK:	Kontrollkollektiv der cHSP-Patienten
CL:	Latenzzeit
cm:	Zentimeter
CMT:	zentralmotorische Leitungszeit
COWAT:	Controlled Oral Word Association Test
CPM:	Coloured Progressive Matrices
CSF:	Liquorraum (cerebrospinal fluid)
D:	Dienstagsliste (Untertest des MVGT)
D.:	Dysarthrie
DML:	distale motorische Latenz
Dysfkt.:	Dysfunktion
3-D:	dreidimensional
elektroph.:	elektrophysiologische Untersuchung
EMG:	Elektromyographie
ENG:	Elektroneurographie

Ext.:	Extension
FA:	Impulswinkel (flip angle)
FL:	Figurenlegen (Untertest des HAWIK)
F-L:	F-Wellen-Latenz
Flex.:	Flexion
FOV:	Betrachtungsfeld (field of view)
Fußdef.:	Fußdeformitäten
Fuß-Heb.:	Dorsalflexion des Fusses
Fuß-Senk.:	Plantarextension des Fusses
Ged.:	Gedächtnisstörungen
ges.:	gesamt
Geschl.:	Geschlecht
GF:	Gemeinsamkeitsfinden (Untertest des HAWIK)
GM:	Graue Substanz (grey matter)
GMF:	Relatives Volumen der GM (grey matter fraction)
Grenzw.:	Grenzwert
HAWIK:	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
Heb.:	Hebung bzw. Dorsalflexion des Fusses
HS:	Hauptschule
HSP:	hereditäre spastische Paraparesen
HWK:	Halswirbelkörper
Hypergammagl.:	Hypergammaglobulinämie
Hyperrefl.:	Hyperreflexie
Hypert.:	Hypertonus
IQ:	Intelligenzquotient
K:	Kontrollen
KG:	Körpergröße
KH:	Kleinhirnzeichen
KH-Dauer:	Krankheitsdauer
klin.:	klinische Untersuchung und Anamnese
L.:	links
LA:	Labyrinth-Test (Untertest des HAWIK)
lat.:	lateral
LD:	long delay (Untertest des MVGT)

m:	männlich
M.:	Musculus
Manialter:	Manifestationsalter
MAP:	motorisches AP
MASA:	Krankheitsvariante der cHSP mit mentaler Retardierung, Aphasie, schlurfendem Gang und adduzierten Daumen
max.:	maximal
MEP:	motorisch evozierte Potentiale
mm:	Millimeter
MM:	Mirror Movements
MMST:	Mini Mental Status Test
MND:	Motoneuronenerkrankungen
motor.:	motorisch
MP-RAGE:	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
M.R.:	mentale Retardierung
MRT:	Magnetresonanztomographie
ms:	Millisekunden
Ms.:	Muskelschwund
MS:	Matrixgröße (matrix size)
m/s	Meter pro Sekunde
MSAP:	motorisches Summenaktionspotential
MT:	Mosaik-Test (Untertest des HAWIK)
mV:	Millivolt
MVGT:	Münchener Verbaler Gedächtnistest
n:	Anzahl
N.:	Nervus
neg.:	negativ
Neurops.:	neuropsychologische Untersuchung
NLG:	Nervenleitgeschwindigkeit
Nr.:	Nummer
n.s.:	nicht signifikant
n.u.:	nicht untersucht
N. Uln.:	Nervus ulnaris
ob.:	oberer

OE:	obere Extremitäten
Pat.:	Patienten
pHSP:	unkomplizierte (pure) hereditäre spastische Paraparesen
pK:	Kontrollkollektiv der pHSP-Patienten
PNP:	Polyneuropathie
PNS:	peripheres Nervensystem
R:	rechts
RD:	Rechnerisches Denken (Untertest des HAWIK)
RM:	Rückenmark
ROI:	Region-of-interest
RWF:	falsch erkannte Begriffe (Untertest des MVGT)
RWR:	richtig erkannte Begriffe (Untertest des MVGT)
s.:	siehe
sag.:	Sagittalebene
SD:	short delay (Untertest des MVGT)
SDMT:	Symbol Digit Modalities Test
Senk.:	Senkung bzw. Plantarextension des Fusses
sens.:	sensibel
SL:	Schichtdicke (slice thickness)
SMA:	spinale Muskelatrophie
SNAP:	sensibles Nervenaktionspotential
SPG:	spastic paraplegia gene
SPM:	Statistical Parametric Mapping
SS:	Symbolsuche (Untertest des HAWIK)
T.:	Tremor
TCC:	dünnes (thin) Corpus callosum
TE:	Echozeit
TR:	Repetitionszeit
Tr.:	Trial (Untertest des MVGT)
trans:	Transversalebene
UE:	untere Extremitäten
unt.:	unterer
Urge:	Dranginkontinenz
VBM:	Voxel-basierte Morphometrie

vgl.:	vergleiche
VS:	Größe der Voxel (voxel size)
w:	weiblich
WM:	Weißer Substanz (white matter)
WMF:	Relatives Volumen der WM (white matter fraction)
WML:	Veränderungen der WM (white matter lesions)
WMS-R:	revidierter Wechsler-Gedächtnistest
WT:	Wortschatz-Test (Untertest des HAWIK)
x-R:	x-chromosomal rezessiv
ZN:	Zahlennachsprechen (Untertest des HAWIK)
ZNS:	zentrales Nervensystem
ZS:	Zahlen-Symbol-Test (Untertest des HAWIK)
Zw.:	Zwergwuchs
μV:	Mikrovolt

1.) Einleitung

1.1.) Historische Entwicklung und aktueller Wissensstand

Die hereditären spastischen Paraparesen (HSP) wurden erstmals 1877 von Wilhelm Heinrich Erb und Jean Martin Charcot als eine „besondere Krankheit des Rückenmarks“ beschrieben [12]. Im Jahre 1904 definierte Professor Dr. Adolf Strümpell nach der Untersuchung seines Patienten Johann Polster sie als eine „zweifelloos primäre und zweifelloos systemische Degeneration der Pyramidenseitenstränge“ [55]. Die bei diesem Patienten aufgetretene Kombination einer deutlich ausgeprägten Spastik und gesteigerten Reflexen, die sich jedoch lediglich an den unteren Extremitäten zeigten, sieht A. Strümpell als „regelmässigstes und daher wichtigstes klinisches Symptom der primären Seitenstrangklerose“ [55] und erklärt diese durch den Wegfall der Funktion der Pyramidenbahn, der physiologischen Hemmung des Muskeltonus, und der daraus resultierenden Hypertonie und spastischen Rigidität der Muskulatur. Er beobachtet bei diesem und weiteren Patienten noch andere auffällige Symptome wie Sensibilitäts- und Blasenfunktionsstörungen.

A. Strümpell erkennt darüber hinaus, dass häufig lediglich die nukleodistalen Anteile der Pyramidenbahn und damit die für die unteren Extremitäten verantwortlichen Abschnitte degenerieren. Er beschreibt zudem das familiär gehäufte Auftreten dieser Erkrankungen und schließt auf eine hereditäre Ursache.

Inzwischen ist bekannt, dass die HSP eine Gruppe klinisch und genetisch heterogener, neurodegenerativer Erkrankungen darstellen, die durch das gemeinsame Symptom einer progredienten Paraspastik gekennzeichnet sind. Da mit der Degeneration der Pyramidenbahn eine Degeneration der Axone der zentralen Motoneurone vorliegt, werden die HSP heute in die Gruppe der Motoneuronenerkrankungen (MND) eingeteilt.

Unter diesen Begriff fallen ebenso die spinalen Muskelatrophien (SMA), bei denen ein alleiniger Befall der peripheren Motoneurone zu finden ist und Zeichen einer Läsion der zentralen Motoneurone fehlen. Eine dritte Form der MND stellt die amyotrophische Lateralsklerose (ALS) dar, die charakterisiert ist durch einen kombinierten Befall von zentralen und peripheren Motoneuronen.

Bei HSP zeigt sich somit die typische Symptomatik einer Läsion der zentralen Motoneurone. Insbesondere fallen die spastische Tonuserhöhung, gesteigerte Muskeleigenreflexe und positive Pyramidenbahnzeichen auf, wobei diese Befunde in der

Regel lediglich an den unteren Extremitäten zu finden sind [17]. Dabei wird häufig eine Diskrepanz zwischen einer meist sehr stark ausgeprägten Spastik und nur leichter oder fehlender Muskelparese beobachtet. So beschreiben CJ. McDermott et al. Patienten, die auf Grund der Spastik auf einen Rollstuhl angewiesen sind, bei einer klinisch, manuellen Untersuchung jedoch normale Kraftgrade aufweisen [38]. Darüber hinaus können bei HSP Parästhesien, Pallhypästhesie und einschießende Spasmen an den unteren Extremitäten sowie Mastdarm- und Blasenfunktionsstörungen auftreten, wobei sich letztere als imperativer Harndrang, Dranginkontinenz oder Pollakisurie äußern können [17]. Die oberen Extremitäten zeigen bei HSP kaum Auffälligkeiten, es konnten von AE. Harding bei manchen Patienten lediglich Hyperreflexie, Dysmetrie oder eine distale Muskelatrophie nachgewiesen werden [22]. Ebenfalls unauffällige Befunde ergaben die Untersuchungen der Hirnnerven, der kortikobulbären Funktionen sowie des autonomen Nervensystems [7]. Eine Klassifikation der HSP basiert auf der Tatsache, dass das Krankheitsbild häufig auf diese Symptome begrenzt bleibt. Diese Form wird als unkomplizierte HSP (pure HSP, pHSP) definiert. Bei der zweiten Krankheitsvariante, der komplizierten HSP (complicated HSP, cHSP), können jedoch noch eine Vielzahl weiterer Krankheitszeichen vorliegen. Darum wird die spastische Paraparese hier nicht wie bei den pHSP als herausragendes Krankheitsmerkmal angesehen, sondern sie stellt vielmehr eine Komponente eines klinisch deutlich heterogeneren Krankheitsbildes dar, zu dem Symptome wie periphere Neuropathie, Epilepsie, Ichthyosis, Taubheit, extrapyramidal-motorische Auffälligkeiten, Dysphagie und Retinopathie zählen [17,38]. Darüber hinaus wurden neuropsychologische Defizite wie Aufmerksamkeitsbeeinträchtigungen, verlangsamte Wahrnehmung, Vergesslichkeit und eine beeinträchtigte visual-motorische Koordination sowie zerebelläre Zeichen wie Nystagmus, Dysarthrie oder Ataxie beschrieben [22,38]. AE. Harding weist allerdings darauf hin, dass eine Ataxie der unteren Extremitäten als zusätzliches Symptom nicht sicher für eine Form der cHSP spricht, da diese sowohl durch die Pyramidenbahndegeneration als auch durch eine zerebelläre Läsion begründet sein kann [22].

Des weiteren wurde von SC. Blumen et al. eine Form der cHSP beschrieben, die mit pathologischen Haut- und Haarpigmentierungen assoziiert ist [5]. Alle von ihnen untersuchten Patienten zeigten vorzeitige Alterserscheinungen im Gesicht, weißes Kopfhaar, das meist schon seit Geburt bestand, vorzeitiges Ergrauen der Augenbrauen und Wimpern und hypopigmentierte Haut in bedeckten Arealen.

Über eine weitere Krankheitsvariante der cHSP wurde erstmals von JR Silver berichtet, die entsprechend als „Silver Syndrom“ bezeichnet wird [50]. Patienten mit dieser Erkrankung weisen alle neben einer Spastik der unteren Extremitäten eine deutliche Atrophie und Parese der kurzen Hand- und Fußmuskeln auf.

Weitere Sonderformen wurden im Zusammenhang mit genetischen Untersuchungen beschrieben, wobei Patienten mit Mutationen an einer bestimmten Genlokalisierung ähnliche Symptome zeigten. So erkannten beispielsweise E. Fransen et al., dass eine Krankheitsvariante der cHSP mit Hydrozephalus, mentaler Retardierung, Aphasie, schlurfendem Gang und adduzierten Daumen (mental retardation, aphasia, shuffling gate, adducted thumb: MASA-Syndrom) assoziiert ist mit Mutationen am Genlokus SPG 1 (spastic paraplegia gene) [18].

Es ist festzuhalten, auf welcher vielfältigen Weise das Krankheitsbild der spastischen Paraparese zur Erscheinung kommen kann und welche große klinische Heterogenität sich auch noch innerhalb der beiden Subgruppen cHSP und pHSP zeigen kann.

Das Erkrankungsalter kann dabei stark variieren. Insbesondere die pHSP können in jedem Lebensalter von der Kindheit bis zum achten Lebensjahrzehnt beginnen [22], wobei sich als erstes Symptom häufig ein pathologisches Gangbild zeigt. Bei sehr frühem Krankheitsbeginn wurde auch von einem verzögerten Erlernen des Gehens berichtet [17]. Der genaue Manifestationszeitpunkt ist dabei häufig sehr schwierig zu definieren, da die Erkrankung in der Regel schleichend beginnt und langsam fortschreitet. Ein Zusammenhang zwischen Manifestationsalter und Progredienz konnte 1981 von AE. Harding in einer klinischen Studie nachgewiesen werden [22]. Die pHSP scheinen bei früherem Beginn langsamer fortzuschreiten als bei Patienten, die erst in höherem Lebensalter erkranken. Zudem wurde in einigen betroffenen Familien das Phänomen der Antizipation beobachtet, das häufig bei genetisch bedingten Erkrankungen auftritt und die Tatsache beschreibt, dass sich in nachfolgenden Generationen ein früherer Symptombeginn und ein schwererer Verlauf des Krankheitsbildes zeigen kann [11].

Zur Epidemiologie der HSP wurden bisher nur wenige Untersuchungen durchgeführt, die jedoch zeigen, dass die Prävalenz bedingt durch unterschiedliche diagnostische Maßnahmen, epidemiologische Methoden und geographische Faktoren sehr stark variiert. So wurde sie mit 2,7 in Molise, Italien, mit 4,3 in Aostatal, Italien, mit 2,0 in Portugal und mit 9,6 in Cantabria, Spanien pro 100.000 Einwohner angegeben [17]. Für Deutschland konnten in der Literatur keine Angaben gefunden werden.

Die Therapie der HSP bleibt bislang auf symptomatische Behandlungen begrenzt, eine kausale Therapie steht derzeit nicht zur Verfügung. Besonders von Bedeutung ist dabei die Physiotherapie und die Versorgung mit Hilfsmitteln, zudem werden die Spastik medikamentös mit Baclofen, Tizanidin oder Dantrolen und Blasenfunktionsstörungen mit Tizanidin oder Oxybutynin behandelt [17].

Dennoch wird die Prognose der HSP als günstig angesehen, die Lebenserwartung ist bei pHSP nicht eingeschränkt [17]. Selbst für die cHSP wird von E. Eymard-Pierre et al. über eine relativ hohe Lebenserwartung berichtet, obwohl sich die Krankheit im Kindesalter manifestierte und alle Patienten dieser Studie bereits im Alter von zehn Jahren auf einen Rollstuhl angewiesen waren [13].

Es liegen einzelne neuropathologische Untersuchungen bei HSP vor, die alle eine Degeneration der Pyramidenbahn zeigten, wobei insbesondere das Lendenmark betroffen zu sein schien. Erstmals konnten diese Veränderungen 1904 von A. Strümpell durch Befunde aus Sektionen mehrerer Patienten belegt werden. Zudem beschreibt A. Strümpell degenerative Veränderungen des Fasciculus gracilis und der Kleinhirnseitenstrangbahnen [55]. Dieselben Befunde wurden inzwischen durch weitere Untersuchungen bestätigt. So wurde 1973 von WM. Behan et al. ebenfalls eine axonale Degeneration der Pyramidenbahn und des Fasciculus gracilis bei pHSP gefunden [2]. Darüber hinaus wird von CJ. McDermott et al. über eine selten zu beobachtende, reduzierte Anzahl an Betz-Zellen in Schicht V des Motokortex, an Neuronen im Nucleus thoracicus sowie im Kleinhirn und den Basalganglien und über eine Degeneration des spinocerebellären Traktes bei 50% der Patienten berichtet [38]. Die Bezeichnung „dying back“ beschreibt in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass von der Degeneration nur die längsten Axone betroffen sind und diese am distalen Ende zuerst degenerieren mit einer Progredienz in Richtung der Zellkörper [49].

Auch K. Krabbe et al. weisen bei einer in-vivo-Untersuchung von 16 Patienten mit pHSP mittels Berechnung des Rückenmarkdurchmessers auf verschiedenen Höhen anhand von Kernspinbildern pathologische Veränderungen des Rückenmarks nach [35]. Dabei zeigte sich, dass der anterior-posterior-Durchmesser auf Höhe des dritten und des neunten thorakalen Rückenmarkssegment signifikant reduziert war im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. K. Krabbe et al. erklären dies mit der Tatsache, dass hier sowohl die Pyramidenbahn als auch der Fasciculus gracilis deutliche Degenerationen aufweisen, die so messbar werden.

Zerebrale Auffälligkeiten wurden bisher lediglich als Veränderungen des Corpus callosum im Sinne einer Atrophie (thin corpus callosum, TCC) bei Patienten mit cHSP beschrieben, die erstmals 1998 in einer japanischen Studie gefunden wurden [61]. In dieser Studie fanden sich bei fast allen Patienten Mutationen am Genlokus 15q (SPG 11). C. Casali et al. führten 2004 eine ähnliche Untersuchung an einer italienischen Familie mit cHSP durch mit der Fragestellung, ob die cHSP mit TCC ebenfalls durch Mutationen an anderen Genlokalisationen verursacht werden kann und wie häufig die cHSP in westlichen Ländern mit TCC assoziiert ist [8]. Dabei konnten sie bei allen Patienten ein dünnes Corpus callosum nachweisen, auch bei Patienten ohne Mutation am SPG 11-Genlokus. Die cHSP mit TCC scheinen demnach ebenfalls genetisch heterogen und können nicht definitiv dem Genlokus SPG 11 zugeordnet werden.

Es wurden zudem Formen der pHSP beschrieben, bei denen ebenfalls ein TCC nachweisbar war [35]. Des Weiteren bleibt unklar, ob dem dünnen Corpus callosum eine progrediente Atrophie oder eine kongenitale Hypoplasie zugrunde liegt, wobei die fehlende Korrelation zwischen dem Ausmaß des TCC und der Krankheitsdauer eher auf eine Hypoplasie hindeutet [27]. Vereinzelt wurde auch von periventrikulären Veränderungen der weißen Substanz, Frontalkortexatrophien [8], einem hypoplastischen Zerebellum sowie Atrophien der Basalganglien bei cHSP berichtet [29]. Es scheinen demnach noch immer viele Unklarheiten zu bestehen in Bezug auf zerebrale Veränderungen bei beiden Krankheitsvarianten der HSP.

Auch hinsichtlich der genetischen Grundlage scheinen die HSP neben der bereits beschriebenen klinischen Heterogenität ebenfalls in Bezug auf Erbgang und Genlokalisationen sehr uneinheitlich und noch nicht vollständig erforscht. Es ist bekannt, dass sie autosomal dominant, autosomal rezessiv oder X-chromosomal rezessiv vererbt werden können. Die Mutationen können auf verschiedenen Genlokalisationen zu finden sein. Bis zum jetzigen Zeitpunkt (November 2006) konnten 28 Genlokalisationen und zwölf Genprodukte identifiziert werden. Die verantwortlichen Gene werden als SPG-Gene bezeichnet (SPG 1-30), die Genlokalisationen von SPG 18 und 25 konnten bislang noch nicht gefunden werden. Dabei wurden sowohl Gene beschrieben, deren Mutation nur eine pHSP oder eine cHSP auslösen kann, als auch solche, die entsprechend der Mutation mit beiden Formen assoziiert werden können [16,40].

Von den bisher bekannten genetischen Krankheitsvarianten der HSP weisen elf Formen einen autosomal dominanten, 15 einen autosomal rezessiven und drei einen X-

chromosomal rezessiven Erbgang auf, wobei für die SPG 29-HSP sowohl autosomal-dominante als auch autosomal-rezessive Erbgänge beschrieben wurden [16]. Dabei werden am häufigsten Mutationen im SPG 4-Gen beschrieben, die bei 40-50 % aller autosomal dominant vererbten Formen vorliegen [26]. Als Genprodukt des SPG 4-Gens konnte 1999 von J. Hazan et al. Spastin identifiziert werden [25].

Folgende elf Genprodukte sind bislang bekannt: [15,16,69]

SPG 1 - Gen: Zelladhäsionsmolekül L1 (L1-CAM)

SPG 2 - Gen: Proteolipoprotein

SPG 3A -Gen: Atlastin

SPG 4 - Gen: Spastin

SPG 6 - Gen: NIPA 1

SPG 7 - Gen: Paraplegin

SPG 10 - Gen: Kinesin (KIF 5A)

SPG 13 - Gen: Chaperonin (= heat shock protein 60)

SPG 17 – Gen: BSCL 2

SPG 20 - Gen: Spartin

SPG 21 - Gen: Maspardin

SPG 22 – Gen: Neuropathy Target Esterase

Die von der Mutation betroffenen Proteine lassen sich entsprechend ihrer Funktion in vier Gruppen unterteilen. Paraplegin (SPG 7) und Chaperonin (SPG 13) stellen mitochondriale Proteine dar. Spastin (SPG 4) und Kinesin (SPG 10) sind mitverantwortlich für den axonalen Transport. Veränderungen von Atlastin (SPG3A) und Spartin (SPG20) führen zu Pathologien im Golgi-Apparat. Proteolipoprotein (SPG 2) ist ein Myelinprotein und das Zelladhäsionsmolekül L1 (SPG 1) spielt eine entscheidende Rolle in der embryonalen Entwicklung des ZNS (zentrales Nervensystem) [15,16].

Zudem lassen sich die HSP entsprechend der Genlokalisationen in verschiedene Subgruppen unterteilen. Diese Klassifikation hat sich jedoch als unzureichend erwiesen, da sich die verschiedenen genetischen Subgruppen auf Grund der klinischen Ähnlichkeit und der phänotypischen Variabilität innerhalb einer genetischen Gruppe und manchmal sogar innerhalb einer Familie nicht durch klinische oder bildgebende Verfahren identifizieren lassen ^[15]. Ähnliches wurde von C. Casali et al. beschrieben, die nachweisen konnten, dass

die HSP mit TCC zwar gehäuft bei Patienten mit Mutationen im SPG 11- Gen auftritt, es scheint jedoch auch Patienten mit TCC ohne diese Mutation zu geben [8]. Zudem ist bislang noch unklar, inwiefern TCC auch bei Patienten mit pHSP vorkommen kann. Ferner wurden von S. Webb et al. neuropsychologische Auffälligkeiten beschrieben, die bei Patienten mit pHSP im Vergleich zu einer Kontrollgruppe häufiger nachweisbar waren [66].

Dies zeigt, dass das alleinige Auftreten von kognitiven Beeinträchtigungen oder auch von TCC als zusätzliches Symptom nicht sicher für eine komplizierte Form der HSP spricht und somit bei manchen Patienten Unklarheiten entstehen können bei der Zuordnung in eine der beiden Subgruppen pHSP und cHSP. Neben der Klassifikation anhand genetischer Kriterien erscheint auch diese als unzureichend, zumal innerhalb der einzelnen Krankheitsvarianten der pHSP und cHSP klinisch sehr große Variabilität besteht. Eine genaue Phänotypisierung ist aber als Grundlage für weitere Forschungsarbeiten dringend von Nöten, um die bereits angesprochenen Unklarheiten klären zu können. Dies bezieht sich insbesondere auf neuropsychologische Defizite und zerebrale Veränderungen bei Patienten mit pHSP.

Es ist daher dringend erforderlich, diese beiden Subgruppen genau voneinander abzugrenzen und gemeinsame Merkmale herauszuarbeiten.

1.2.) Fragestellung und Zielsetzung

In einer klinischen Studie wurden 38 Patienten mit HSP (13 cHSP, 25 pHSP) untersucht, um die HSP, die sehr vielfältige Symptome und große klinische Heterogenität zeigen, zu charakterisieren und insbesondere die Krankheitsbilder der beiden Subgruppen pHSP und cHSP weiter zu beschreiben und voneinander abzugrenzen.

Dabei sollte insbesondere dargestellt werden, inwiefern und wie häufig das Krankheitsbild der pHSP mit einer Affektion von extrapyramidalen motorischen Systemen, Pathologien des peripheren Nervensystems (PNS) oder weiteren, noch nicht bekannten Symptomen assoziiert ist. Zudem sollten das Ausmaß und die Häufigkeit von extramotorischen Symptomen wie Störungen der Blasen- oder Mastdarmfunktion analysiert werden.

Ziel der Untersuchungen der cHSP-Patienten war es, Gemeinsamkeiten und Unterschiede in Bezug auf die extrapyramidalen motorischen und nicht-motorischen Symptome herauszuarbeiten, um deren Charakteristik gegebenenfalls als Grundlage für eine neue Phänotypisierung zu nutzen.

Zentraler Bestandteil war dabei die Frage, ob und wie häufig bei beiden Krankheitsvarianten regionale Strukturveränderungen des ZNS wie beispielsweise eine Atrophie des Corpus callosums oder eine globale Gehirnatrophie vorliegen. Hintergrund der neuropsychologischen Untersuchungen war die Tatsache, dass bei cHSP bereits kognitive Beeinträchtigungen von milden intellektuellen Defiziten bis zu mentaler Retardierung bzw. dementiellem Syndrom bekannt sind. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, inwiefern diese Defizite auch bei dem Krankheitsbild der pHSP auftreten können, zumal bereits über leichtgradige neuropsychologische Beeinträchtigungen bei Patienten mit pHSP berichtet wurde [66]. Ziel der vorliegenden Studie war, das Ausmaß sowie die Häufigkeit dieser kognitiven Defizite bei pHSP zu untersuchen sowie herauszufinden, ob diesen Defiziten eine mentale Retardierung oder vielmehr ein dementielles Syndrom zugrunde liegt. Darüber hinaus wurde untersucht, ob Korrelationen zwischen den neuropsychologischen Beeinträchtigungen und möglicherweise vorhandenen Strukturveränderungen des ZNS nachweisbar sind.

Dazu wurden eine Anamnese, klinische sowie neuropsychologische Untersuchungen durchgeführt. Mit der Frage nach einer globalen Gehirnatrophie und zur Analyse regionaler Strukturveränderungen wurden von jedem Patienten mittels Magnetresonanztomographie (MRT) Daten akquiriert und diese nach unterschiedlichen standardisierten Protokollen ausgewertet. Anhand von MRT-Daten des oberen Rückenmarks wurden die Myelondurchmesser bestimmt. Zudem wurden elektrophysiologisch die zentralmotorische Leitungszeit und die periphere Nervenleitgeschwindigkeit gemessen.

2.) Untersuchte Patienten und Methodik

2.1.) Patienten

Die Untersuchungen zu dieser Studie wurden an 25 Patienten aus 20 Familien mit pHSP und an 13 Patienten aus 9 Familien mit cHSP vorgenommen, die sich zwischen Dezember 2003 und Februar 2005 in der HSP-Sprechstunde der Neurologischen Hochschulambulanz der Universität Ulm vorstellten. Weitere Patienten wurden mit Hilfe der Tom-Wahlig-Stiftung (<http://www.fsp-info.de>) rekrutiert. In die Gruppe der pHSP wurden alle Patienten eingeteilt, die neben einer Spastik, Paresen, Parästhesien oder einer Pallhypästhesie der unteren Extremitäten und Blasen- oder Mastdarmstörungen keine weiteren Symptome zeigten. Sofern darüber hinaus weitere Symptome erkennbar waren, wurde die Patientin / der Patient der Gruppe der cHSP-Patienten zugeordnet. Bei sechs Patienten mit pHSP ist eine Mutation am SPG 4-Genlocus bekannt. Zudem fand sich bei vierzehn Patienten mit pHSP (sieben männlich/ sieben weiblich) und bei drei männlichen Patienten mit cHSP ein autosomal dominanter (AD) Erbgang. Elf Patienten mit pHSP (fünf männlich/ sechs weiblich) und sechs Patienten mit cHSP (drei männlich/ drei weiblich) wiesen eine sporadische HSP auf. Bei den übrigen vier Patienten mit cHSP (zwei männlich/ zwei weiblich) konnte der Erbgang nicht als AD, autosomal rezessiv (AR) oder als x-chromosomal rezessiv (x-R) erkannt werden, da bei den gesunden Eltern dieser Patienten (zwei Geschwisterpaare) Konsanguinität bestand, wobei jeweils das Elternpaar der betroffenen Patienten Cousin und Cousine waren (siehe (s.) Abbildung = Abb.1).

Unter den pHSP-Patienten waren zwei Kinder, ein Mädchen im Alter von 12 Jahren und ein neunjähriger Junge.

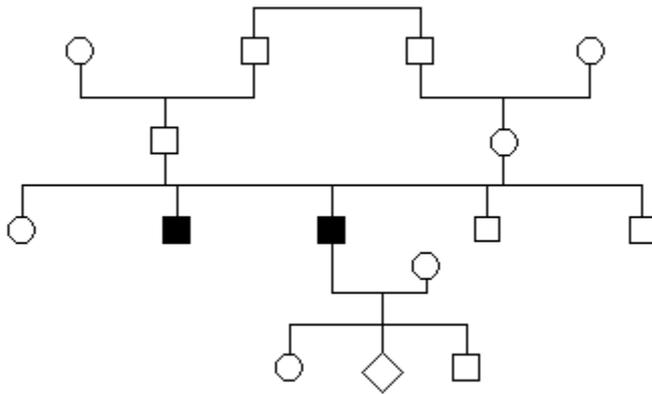


Abb. 1: Stammbaum einer Familie mit zwei Betroffenen;

□ =männlich, gesund; ○ =weiblich, gesund; ■ =männlich, erkrankt; ◇ =unbekanntes Geschlecht, gesund

Aus verschiedenen Gründen konnten an manchen Patienten nicht alle Untersuchungen durchgeführt werden. Aus technischen Gründen konnte die klinische Untersuchung bei einer Patientin, die elektrophysiologischen und die neuropsychologischen Untersuchungen bei drei Patienten und die kernspintomographische Untersuchungen bei zwei Patienten nicht stattfinden. Zudem wurde bei einem der beiden Kinder auf die elektrophysiologischen sowie bei beiden Kindern auf die MRT-Untersuchungen verzichtet. Drei Patienten wurden nicht neuropsychologisch untersucht, da diese mit der Teilnahme an der Untersuchung nicht einverstanden waren, oder die Durchführung der Tests auf Grund sprachlicher Probleme bei einem Patienten türkischer Herkunft nicht möglich gewesen wäre. Darüber hinaus wurde bei drei Patienten die MRT-Untersuchung frühzeitig abgebrochen, da ein Patient unter Platzangst litt und zwei Patienten mit der Untersuchung des Rückenmarks nicht einverstanden waren. Eine Patientin hat darüber hinaus in die gesamte MRT-Untersuchung nicht eingewilligt.

In Tabelle 1 und 2 sind die Gesamtkollektive der pHSP- und cHSP-Patienten angegeben, und die Tabellen 3, 4, 6, 8, 10 und 11 zeigen die unterschiedlichen Patientenkollektive der jeweiligen Untersuchungen.

Die neuropsychologischen und kernspintomographischen Ergebnisse wurden mit denen von alters- und geschlechtsgematchten gesunden Normalpersonenkollektiven verglichen,

bei der Rekrutierung der Kontrollpersonen für die neuropsychologische Untersuchung wurde zudem der Bildungsstand berücksichtigt.

Tabelle 1: Gesamtkollektiv der pHSP-Patienten

<u>Nr.</u>	<u>Geschl.</u>	<u>Alter</u> [Jahre]	<u>Manialter</u> [Jahre]	<u>KH-Dauer</u> [Jahre]	<u>klin.</u>	<u>elektroph.</u>	<u>neurops.</u>	<u>MRT</u> Gehirn/RM
1	m	36	33	3	+	+	-	+ / +
2	w	39	33	6	+	+	+	+ / +
3	m	52	41	11	+	+	+	+ / +
4	m	47	25	22	+	+	+	+ / +
5	w	50	17	33	+	+	+	+ / +
6	w	79	60	19	+	+	+	+ / +
7	m	45	18	27	+	+	+	+ / +
8	w	53	45	8	+	+	+	+ / +
9	m	57	5	52	+	+	+	+ / +
10	m	61	54	7	+	+	+	+ / -
11	w	45	31	14	+	+	+	+ / +
12	m	53	38	15	+	-	+	+ / +
13	w	30	13	17	+	+	+	+ / +
14	w	50	35	15	+	+	+	+ / +
15	m	46	29	17	+	+	+	+ / +
16	m	44	29	15	+	+	+	+ / +
17	m	48	31	17	+	+	+	+ / +
18	w	50	17	33	+	+	+	+ / +
19	m	37	6	31	+	+	+	+ / +
20	w	38	21	17	+	+	-	+ / +
21	w	55	49	6	+	+	+	+ / +
22	w	43	19	24	+	+	-	- / -
23	w	53	26	27	-	-	+	- / -
24	m	9	8	1	+	-	+	- / -
							(HAWIK)	
25	w	12	7	5	+	+	+	- / -
							(HAWIK)	

pHSP: unkomplizierte (pure) hereditäre spastische Paraparesen; Nr.: Nummer des Patienten; Geschl.: Geschlecht; m: männlich, w: weiblich; Manialter: Manifestationsalter; KH-Dauer: Krankheitsdauer; klin.: klinische Untersuchung und Anamnese; elektroph.: elektrophysiologische Untersuchung; neurops.: neuropsychologische Untersuchung; RM: Rückenmarksuntersuchung; +: untersucht; -: nicht untersucht; HAWIK: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder

Tabelle 2: Gesamtkollektiv der cHSP-Patienten

<u>Nr.</u>	<u>Geschl.</u>	<u>Alter</u> [Jahre]	<u>Manialter</u> [Jahre]	<u>KH-Dauer</u> [Jahre]	<u>klin.</u>	<u>elektroph.</u>	<u>neurops.</u>	<u>MRT</u> Gehirn/RM
1	m	28	4	24	+	+	+	+ / +
2	m	38	12	26	+	+	+	+ / +
3	w	18	13	5	+	+	-	- / -
4	m	52	40	12	+	+	+	+ / +
5	m	23	12	11	+	+	+	+ / +
6	m	16	6	10	+	-	+	+ / +
7	m	37	2	35	+	+	+	+ / +
8	m	23	3	20	+	+	+	+ / +
9	w	21	11	10	+	+	-	+ / +
10	w	23	2	21	+	+	-	+ / +
11	w	23	18	5	+	+	+	+ / -
12	w	25	15	10	+	+	+	+ / -
13	m	44	42	2	+	+	-	+ / +

cHSP: komplizierte (complicated) hereditäre spastische Paraparesen; Nr.: Nummer des Patienten; Geschl.: Geschlecht; m: männlich, w: weiblich; Manialter: Manifestationsalter; KH-Dauer: Krankheitsdauer; klin.: klinische Untersuchung und Anamnese; elektroph.: elektrophysiologische Untersuchung; neurops.: neuropsychologische Untersuchung; RM: Rückenmarksuntersuchung; +: untersucht; -: nicht untersucht

Gemäß den ethischen Vorgaben wurde der Studienplan vor Rekrutierung und Untersuchung der Patienten der Ethikkommission der Universität Ulm zur Beratung vorgelegt, die das Projekt genehmigte (Auftragsnr.: 203 / 2004).

2.2.) Anamnese und klinische Untersuchung

Tabelle 3: Patientenkollektiv der Anamnese und klinischen Untersuchung:

	<u>Anzahl</u>	<u>m / w</u>	<u>Alter bei Untersuchung</u>	<u>Manifestationsalter</u>	<u>Krankheitsdauer</u>
<u>Pat. ges.</u>	37	20 / 17	39,2 (± 15,3)	23,4 (± 15,7)	16,3 (± 11,1)
<u>Pat. cHSP</u>	13	8 / 5	31,7 (± 13,0)	14,8 (± 13,5)	14,2 (± 9,9)
<u>Pat. pHSP</u>	24	12 / 12	45,0 (± 14,4)	27,7 (± 15,3)	17,3 (± 11,8)

m: männlich; w: weiblich; Pat.: Patienten; ges.: gesamt, cHSP: komplizierte (complicated) hereditäre spastische Paraparesen; pHSP: Unkomplizierte (pure) hereditäre spastische Paraparesen

Bei diesem Patientenkollektiv wurden eine genaue Anamnese und klinische Untersuchung durchgeführt. Dazu wurden das Manifestationsalter, die Erstsymptome und alle Koerkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes und psychische Erkrankungen) exakt evaluiert. Zudem wurde eine klinisch-neurologische Standarduntersuchung mit Überprüfung der Motorik (Kraftgrade, Reflexe, Muskeltonus und –trophik), der Sensibilität, der Koordination und der Hirnnervenfunktion vorgenommen.

Die Kraftgrade wurden für Bewegungen des Kopfes (Inklinations-, Reklinations- und Wendebewegungen), der Schultergelenke (Abduktion, Adduktion), der Ellenbogengelenke (Extension, Flexion), der Handgelenke (Extension, Flexion) und der Fingergelenke (Extension, Flexion, Fingerspreizen und Vigor) sowie des Rumpfes, der Hüftgelenke (Adduktion, Abduktion, Flexion, Extension), der Kniegelenke (Flexion, Extension) und der Sprunggelenke (Dorsalextension, Plantarflexion) bestimmt.

Kraftgrad 0: Keine Muskeltätigkeit

Kraftgrad 1: Einzelne Muskelzuckungen ohne Bewegungseffekt

Kraftgrad 2: Bewegung nach Aufhebung der Schwerkraft möglich

Kraftgrad 3: Bewegung gegen Schwerkraft möglich

Kraftgrad 4: Leicht eingeschränkte Kraft

Kraftgrad 5: Volle Kraft

Bei der Reflexuntersuchung wurde die Intensität der Reflexantwort mittels einer Skala (s. unten) von null (erloschen) bis vier (gesteigert) bewertet und zusätzlich dokumentiert, ob eine Verbreiterung der Reflexzonen oder ein Überspringen auf die Gegenseite beobachtet werden konnte.

Reflexniveau:

- 0: erloschen
- 1: schwach
- 2: mittel
- 3: lebhaft
- 4: gesteigert

Dazu wurden an den oberen Extremitäten der Deltoideusreflex, der Bizepssehnenreflex, der Trizepssehnenreflex, der Brachioradialisreflex, der Trömner- und der Knipsreflex sowie an den unteren Extremitäten der Adduktorenreflex, der Patellarsehnenreflex, der Tibialis-Posterior-Reflex und der Achillessehnenreflex beurteilt. Zudem wurden die Bauchhautreflexe untersucht und bewertet.

Darüber hinaus wurden pathologische Reflexe (Zeichen nach Babinski) untersucht beziehungsweise getestet, ob das Zeichen nach Babinski spontan vorhanden war. Des weiteren war Bestandteil der Untersuchung, inwiefern Kloni, Faszikulationen, Deformitäten, trophische Störungen, Atrophien oder Kontrakturen vorlagen.

Zur Kontrolle der Sensibilität wurde erfasst, ob eine Hypästhesie, eine Thermhypästhesie oder eine Hypalgesie nachweisbar sind und die Pallästhesie beidseits am Malleolus lateralis und am Processus styloideus radii semiquantitativ als Achtel überprüft.

Hinsichtlich Koordinationsstörungen wurde der Patient aufgefordert, den Finger-Nase-Versuch und den Knie-Hacke-Versuch durchzuführen.

Die Hirnnervenuntersuchungen umfassten eine Prüfung der Okulomotorik (N. (Nervus) oculomotorius, N. trochlearis, N. abducens), des Gesichtsfeldes (N. opticus), der Sensibilität des Gesichts (N. trigeminus) sowie der mimischen Muskulatur (N. facialis) und der Kaumuskulatur (N. trigeminus). Darüber hinaus wurde das Vorliegen einer Zungenmotilitätsstörung oder einer Zungenatrophie (N. hypoglossus), einer Dysarthrie oder einer Dysphagie beurteilt. Die Funktion des N. accessorius wurde im Rahmen der Kraftprüfungen untersucht.

Zudem wurde anamnestisch erfasst, ob Blasenfunktionsstörungen, Mastdarmstörungen oder Menstruationstörungen bekannt sind.

2.3.) Elektrophysiologische Untersuchungen

Tabelle 4: Patientenkollektiv der elektrophysiologischen Untersuchungen:

	<u>Anzahl</u>	<u>m / w</u>
<u>Patienten gesamt</u>	34	17/17
<u>Patienten cHSP</u>	12	7/5
<u>Patienten pHSP</u>	22	10/12

m: männlich; w: weiblich, cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen; pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen

Die Ableitung und Registrierung aller Potentiale erfolgte mittels des EMG-Gerätes (Elektromyographie) „Multiliner“ ® Evolution 1,63 der Firma Tönnies. Die Referenzwerte wurden vom elektrophysiologischen Labor der Neurologischen Klinik der Universität Ulm übernommen und stimmen mit den Literaturwerten überein (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Referenzwerte der elektrophysiologischen Untersuchungen [54]:

<u>ENG sens.</u>	<u>SNAP [µV]</u>		<u>NLG [m/s]</u>			
	<u>Mittelwert</u>	<u>unt. Grenzw.</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>ob. Grenzw.</u>		
<u>N. radialis</u>	39,1	16,0	63,5	55,6		
<u>N. suralis</u>	25,7	10,0	50,7	40,6		
<u>ENG motor.</u>	<u>MSAP [mV]</u>		<u>NLG [m/s]</u>		<u>DML [ms]</u>	
	<u>Mittelwert</u>	<u>unt. Grenzw.</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>ob. Grenzw.</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>ob. Grenzw.</u>
<u>N. medianus</u>	13,2	5,0	56,7	50,0	3,7	4,2
<u>N. tibialis</u>	19,1	5,0	48,8	40,6	3,9	5,1
<u>F-Wellen *</u>	<u>KG: 147-160 cm</u>		<u>KG: 163-175 cm</u>		<u>KG: 178-193 cm</u>	
	<u>Mittelwert</u>	<u>ob. Grenzw.</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>ob. Grenzw.</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>ob. Grenzw.</u>
<u>N. medianus</u>	26,6	31,0	22,4	25,6	22,4	25,6
<u>N. tibialis</u>	47,3	54,5	50,6	58,0	55,4	63,6

ENG: Elektroneurographie; sens.: sensibel; motor.: motorisch; N.: Nervus; SNAP: sensibles Nervenaktionspotential; µV: Mikrovolt; NLG: Nervenleitgeschwindigkeit; m/s: Meter pro Sekunde; MSAP: motorisches Summenaktionspotential; mV: Millivolt; DML: distale motorische Latenz; ms: Millisekunden; KG: Körpergröße; cm: Zentimeter; Grenzw: Grenzwert; unt.: unterer; ob.: oberer;

*Die Referenzwerte für die F-Wellen-Latenzen sind abhängig von der Körpergröße.

Die Referenzwerte der motorisch evozierten Potentiale lassen sich nach folgender Formel berechnen [54]:

$$\text{CMT (zentralmotorische Leitungszeit)} = 0,13 \times \text{Körpergröße [cm]} - 5$$

2.3.1. Elektroneurographie (ENG)

Die Elektroneurographie ist eine standardisierte und etablierte Untersuchung, die sowohl von motorischen als auch von sensiblen Nerven bzw. Nervenanteilen durchgeführt wird und Aussagen über eine axonale oder demyelinisierende Schädigung ermöglicht. Dazu wird ein peripherer Nerv an einer festgelegten Stelle gereizt und das dadurch ausgelöste Antwortpotential (AP) in einer gewissen Entfernung abgeleitet. Mittels des Zeitintervalls zwischen Reiz und Antwort und der Distanz zwischen Stimulations- und Ableitpunkt lässt sich die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) berechnen. Dabei wird jedoch lediglich die maximale NLG erfasst, da in den gemessenen APs nur die schnellsten sensiblen und motorischen Nervenfasern repräsentiert werden.

Es ist jedoch möglich, neben der NLG die Amplitude der APs zu bestimmen, die die Anzahl der Nervenfasern, die vom Stimulationsimpuls erregt wurden, widerspiegelt.

2.3.1.1. Sensible Elektroneurographie

Zur Messung der sensiblen NLG werden grundsätzlich zwei Techniken unterschieden, die auf der Tatsache basieren, dass bei jedem Nerv ein Reiz in zwei Richtungen weitergeleitet wird. Die physiologische Ausbreitungsrichtung wird als orthodrom bezeichnet, während man unter antidromer Weiterleitung die Ausbreitung in die entgegengesetzte Richtung versteht. Entsprechend kann auch das AP sowohl proximal als auch distal des Reizortes abgeleitet werden [54].

In dieser Studie wurde die antidrome Technik angewandt und die NLG und die Amplitude des AP von zwei sensiblen Nerven (N. suralis, N. radialis) gemessen. Diese Untersuchungen wurden an der rechten oberen und unteren Extremität bei allen Patienten durchgeführt. Die linke Seite wurde nur in Einzelfällen bei bilateralen klinischen Abnormitäten (Atrophie, Deformitäten, Angabe Sensibilitätsstörung) oder bei pathologischen Messwerten der rechten Seite untersucht (N. radialis: zwei cHSP-Patienten; N. suralis: fünf cHSP-Patienten, ein pHSP-Patient).

Zur Stimulation des N. radialis wurde dessen Ramus superficialis proximal des Handgelenks an der Radialisseite des Radius gereizt und das AP mittels Oberflächenelektroden (differente Elektrode, Kathode) am Daumengrundphalanx abgeleitet. Die Elektrodenmontage entsprach hierbei einer bipolaren Ableittechnik, wobei die Anode (indifferente Elektrode) etwas distal der Kathode angebracht wurde.

Die Registrierung des APs des N. suralis erfolgte hinter dem Malleolus lateralis, nachdem der Nerv etwa 150mm weiter proximal am Außenrand der Achillessehne gereizt worden war. Auch hier wurde die Anode etwas weiter distal platziert.

Bei diesen Untersuchungen wurden sowohl die NLG als auch die Amplitude des APs gemessen.

2.3.1.2. Motorische Elektroneurographie

Bei der motorischen Elektroneurographie wurden ebenfalls die NLG und die Amplitude des APs des N. tibialis und des N. medianus bestimmt. Auch diese Messungen wurden bei allen Patienten an der rechten oberen und unteren Extremität durchgeführt, linksseitig wurde der N. tibialis bei 13 Patienten (fünf cHSP- und acht pHSP-Patienten) und der N. medianus bei zwei Patienten (beide cHSP) untersucht. Die Ableitung erfolgte mittels Oberflächenelektroden, wobei die Kathode als differente Elektrode über der Endplattenregion des gereizten Muskels und die Anode als indifferente Elektrode in einem elektrisch inaktiven Areal angebracht wurde. Der N. tibialis wurde dabei in der Kniekehle, lateral der Mittellinie gereizt und die entsprechenden APs des Musculus (M.) abductor hallucis medial im Fußgewölbe abgeleitet. Der N. medianus wurde in der Ellenbeuge, direkt ulnar der Arteria brachialis stimuliert, die Registrierung der APs erfolgte über der Endplattenzone des M. abductor pollicis brevis im proximo-lateralen Anteil des Thenarwulstes. Die indifferente Elektrode wurde dabei soweit wie möglich von der aktiven Muskulatur entfernt an der Daumenspitze platziert.

Für die Latenzbestimmung wurde der Nerv zunächst mit einer sehr hohen Verstärkung gereizt, bei der sich das AP so groß darstellte, dass es nicht komplett abgebildet werden konnte. Anschließend folgte eine erneute Ableitung mit geringerer Verstärkung zur Amplitudenausmessung.

Zudem wurden beide Nerven distal stimuliert, um die distale motorische Latenz (DML) zu bestimmen, die die motorische Überleitungszeit vom Reizort zur Endplattenregion als Absolutwert angibt. Dazu wurde der N. tibialis am Malleolus medialis und der N. medianus direkt proximal des Handgelenks zwischen den Sehnen des M. flexor carpi radialis und des M. palmaris longus gereizt, die APs wurden mittels der bereits platzierten Elektroden aufgenommen. Zur Stimulation wurden auch hier Oberflächenelektroden benutzt, jedoch benötigte man für diese Untersuchung bipolare Reizelektroden, die entlang des Nervenverlaufs angeordnet wurden. Die Nerven wurden mit einer supramaximalen Intensität gereizt, dazu wurde der Stimulus so lange gesteigert, bis die maximale

Amplitude erreicht war, die selbst durch weitere Erhöhung des Reizes nicht mehr vergrößert werden konnte. Die Dauer zwischen Stimulus und AP ergab die DML.

2.3.1.3. Bestimmung der F-Wellen

Wie bereits für sensible Nerven beschrieben, breitet sich auch eine elektrische Reizung eines motorischen Nervs in beide Richtungen aus, sowohl nach distal zur motorischen Endplatte als auch nach proximal zum Rückenmark. In distaler Richtung wird bereits nach wenigen Millisekunden der Muskel erreicht, an dem sich das motorische AP (MAP) ableiten lässt. Nach proximal verläuft der Impuls bis zur Vorderhornzelle im Rückenmark und wird dort auf eine nicht näher bekannte Weise reflektiert. Anschließend wird der elektrische Reiz wieder nach distal zum Muskel geleitet und bewirkt dort ein zweites Antwortpotential, das auch als F-Welle bezeichnet wird. Die Latenzzeit zwischen Reiz und F-Welle lässt Aussagen über die Leitfunktion der proximalen Abschnitte peripherer motorischer Nervenfasern zu [65]. Als isoliert übererregbar (Hyperexzitabilität) wurden dabei F-Wellen gewertet, die durch eine verlängerte Dauer, eine Polyphasie oder durch eine erhöhte Amplitude charakterisiert waren [52].

Die Technik dieser Untersuchung entsprach der motorischen Neurographie. Es wurden die bereits bei der Messung der DML beschriebenen, bipolaren Stimulationselektroden eingesetzt, wobei jedoch die Kathode proximal und die Anode distal platziert wurde.

Die Bestimmung der F-Wellen erfolgte mittels repetitiver Stimulation (zehn Einzelimpulse) mit einer Frequenz von etwa 1 / Sekunde, wobei die kürzeste Latenzzeit gewertet wurde.

2.3.2. Motorisch evozierte Potentiale (MEP)

2.3.2.1 Grundlagen

Die Magnetstimulation ermöglicht eine Reizung des motorischen Kortex durch den Schädelknochen hindurch. Dazu wird mittels einer Kondensatorentladung ein kurzer Stromstoß mit hoher Anstiegssteilheit und maximaler Stromstärke (~5000 Ampere) in einer flachen Kupferspule erzeugt. Durch den Strom entsteht ein Magnetfeldpuls senkrecht zur Spulenebene, der die Schädelhülle ohne Abschwächung durchdringt und im Hirngewebe einen kurzen Stromstoß induziert. Dieser weist ein Maximum unter den mittleren Windungen der Reizspule auf. Da der Magnetpuls nicht tief in den Kortex eindringt, werden durch ihn vermutlich oberflächlich liegende, den Pyramidenzellen

vorgeschaltete Neurone erregt. Somit liegt eine präsynaptische Aktivierung der Pyramidenzellen vor [65].

2.3.2.2. Untersuchungstechnik

Die transkraniale Stimulation erfolgte mittels eines Magstim Stimulators® der Firma Tönnies (Würzburg) und einer Standard-Doppelspule. Im Motorkortex wurde die Region der unteren Extremitäten gereizt, wofür die Doppelspule 1-2 cm hinter dem Vertex platziert wurde. Es wurden die MEP des M. abductor hallucis mittels Oberflächenelektroden und einem EMG-Verstärker (Elektromyographie) abgeleitet und die Latenzzeit (CL) zwischen Reiz und Antwort ermittelt. Zu Beginn der Untersuchung wurden die MEPs des entspannten Muskels gemessen, anschließend folgte die Bestimmung am leicht vorinnervierten Muskel. Dabei wurde die Intensität des Magnetimpulses so lange erhöht, bis keine Latenzverkürzung und Amplitudenzunahme mehr erzielbar und die MEPs gut reproduzierbar waren.

2.3.2.3. Ermittlung der zentralmotorischen Leitungszeit (CMT)

Die zentralmotorische Leitungszeit wurde berechnet, indem von der gemessenen Latenzzeit CL, also der Zeitdauer zwischen elektrischem Impuls im Motorkortex und Muskelantwort, die periphere Überleitungszeit subtrahiert wurde. Diese ließ sich wiederum mittels der bereits gemessenen F-Wellen-Latenz (F-L) und der DML bestimmen, da die Summe aus diesen beiden Werten die doppelte Laufzeit zwischen Vorderhornzelle und Muskel ergibt. Zusätzlich wurde von dieser Summe 1ms für die Generierung der Antwort an der Vorderhornzelle subtrahiert, sodass sich die CMT letztlich nach folgender Formel berechnen ließ:

$$\text{CMT} = \text{CL} - [(\text{F-L} + \text{DML} - 1) / 2]$$

2.4.) Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Bilder der Patienten mit HSP, die mittels Magnetresonanztomographie angefertigt wurden, wurden mit denen eines Kontrollkollektivs verglichen. Als Kontrollpersonen dienten Mitarbeiter des Universitätsklinikums Ulm, die zu den Patienten hinsichtlich Alter und Geschlecht gematcht waren und keine neurologischen, psychiatrischen oder allgemeinmedizinischen Symptome aufweisen durften. Die Bilder wurden mittels des MRT-Gerätes Symphony® der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) mit einem Magnetfeld der Stärke 1,5 Tesla erstellt.

Bei allen Patienten wurden Bilder des gesamten Gehirns sowie des zervikalen und des oberen thorakalen Rückenmarks angefertigt; die genauen Untersuchungsprotokolle werden in den einzelnen Abschnitten beschrieben.

2.4.1. Zerebrale MRT-Untersuchung

Tabelle 6: Patienten- und Kontrollkollektiv der zerebralen MRT-Untersuchung:

	<u>Patienten gesamt</u>	<u>Kontrollen gesamt</u>	<u>Patienten cHSP</u>	<u>Kontrollen cHSP</u>	<u>Patienten pHSP</u>	<u>Kontrollen. PHSP</u>
<u>Anzahl</u>	33	30	12	15	21	15
<u>Alter</u>	41,7 (± 14,2)	42,7 (± 14,5)	30,2 (± 10,8)	31,5 (± 8,3)	48,9 (± 10,9)	49,7 (± 12,7)
<u>m / w</u>	19/14	17/13	8/4	7/8	11/10	9/6

MRT: Magnetresonanztomographie; cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen; pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen m: männlich; w: weiblich

2.4.1.1. Allgemeines

Es wurden von allen Patienten sowie den Kontrollpersonen hochauflösende T₁-gewichtete MRT-Datensätze des gesamten Gehirns zur Analyse regionaler zerebraler Strukturveränderungen durch eine spezielle Sequenz (MP-RAGE, Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) angefertigt (technische Parameter s. Tabelle 7).

Die Bilder wurden zunächst visuell von zwei unabhängigen Untersuchern bewertet und anschließend nach einem etablierten, standardisierten und automatisierten Protokoll (SPM-Software) ausgewertet.

Tabelle 7: Technische Parameter der zerebralen MRT-Untersuchung:

<u>TR</u>	<u>TE</u>	<u>FA</u>	<u>MS</u>	<u>VS</u>
9,7 ms	3,93 ms	15°	256 x 256 mm ²	1 x 1 x 1 mm ³

MRT: Magnetresonanztomographie; TR: Repetitionszeit (repetition time); TE: Echozeit (time to echo); FA: Impulswinkel (flip angle); MS: Matrixgröße (matrix size); VS: Größe der Voxel (voxel size); ms. Millisekunden, mm: Millimeter

2.4.1.2. Analyse der MRT-Daten mittels Voxel-basierter Morphometrie (VBM)

Nach Akquisition der MRT-Daten wurden diese mittels computergestützter Bildanalyse ausgewertet und weiterverarbeitet. Dazu wurde das Microsoft Windows- oder UNIX-kompatible Softwarepaket Statistical Parametric Mapping (SPM, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) angewandt.

Zur Auswertung der MRT-Daten werden zwei methodische Ansätze unterschieden. Zum einen können volumetrische Messungen nach manuellen Markierungen einzelner zerebraler Strukturen erfolgen (s. z.B. 3.4.1.3.). Es hat sich jedoch die zweite Technik etabliert, die auf automatisierten oder semi-automatisierten Verfahren basiert, den rein visuellen Beurteilungsschemata hinsichtlich Geschwindigkeit und Präzision deutlich überlegen ist und aus diesen Gründen auch in der vorliegenden Studie angewandt wurde. Diese Methode wird als Voxel-basierte Morphometrie (VBM) bezeichnet. Sie wurde für systematische, Untersucher-unabhängige Querschnittsuntersuchungen von Vergleichskollektiven entwickelt. Die untersuchte Variable ergibt sich dabei aus dem Graustufenwert der einzelnen Volumenelemente (Voxel). Somit ermöglicht diese Analysemethode separat für jedes Voxel Vergleiche räumlich normalisierter Gehirne. Die Datenanalyse mittels VBM wurde hier gemäß den Prinzipien durchgeführt, die erstmals von J. Ashburner und KJ. Friston beschrieben [1] und von CD. Good et al. zum „optimierten Protokoll“ weiterentwickelt wurden [21]. Das „optimierte Protokoll“ ermöglicht eine Verbesserung des Normalisierungs- bzw. Segmentierungsprozesses und verringert Missklassifizierungen von Gewebe. Darüber hinaus wird durch mehrfache Extraktionsalgorithmen die Mitberücksichtigung von außerhalb des Gehirns gelegenen Voxeln minimiert.[21,30,33].

Grundlage dieser Technik stellt das SPM-Softwarepaket der Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK, dar. Mittels SPM werden die MRT-Datensätze zunächst räumlich registriert und anschließend einer Voxel-basierten statistischen Analyse unterzogen. Somit stellt SPM ein objektives Bildauswertesystem mit reproduzierbaren

Ergebnissen dar [30]. Als Ausgangspunkt werden hierfür dreidimensionale (3-D), hochauflösende, T_1 -gewichtete MRT-Datensätze mit idealerweise isotropen Voxeln und einer Voxelgröße von 1 mm^3 benötigt, deren Schnittführung das gesamte Gehirngewebe erfasst. In der vorliegenden Studie wurde entsprechend hierzu die MP-RAGE-Sequenz in sagittaler Schnittführung angewandt [30] und die Daten mittels drei verschiedener statistischer Vergleiche analysiert: Die MRT-Daten des Gesamtkollektivs der HSP-Patienten ($n=33$) wurden mit denen des entsprechenden altersgematchten Normalpersonenkollektivs ($n=30$) verglichen, außerdem erfolgten Gegenüberstellungen der Patientensubgruppen pHSP ($n=21$) und cHSP ($n=12$) mit der jeweiligen Kontrollgruppe (pHSP: $n=15$; cHSP: $n=15$).

Die Analyse und Auswertung der Bilddaten umfasste im weiteren folgende Schritte: zunächst wurden alle MRT-Datensätze mittels Normalisierungsverfahren aneinander angepasst. Hierbei unterscheidet man lineare und nicht-lineare Normalisierungsverfahren. Bei der linearen Normalisierung erfolgt jede Anpassung für das gesamte Bild, während bei nicht-linearen Verfahren auch lokale Differenzen zwischen zwei Gehirnen angeglichen werden [19,30]. In diesem ersten Normalisierungsprozess wurden lediglich lineare Verfahren angewandt. Anschließend wurde eine Gewebesegmentierung durchgeführt, die eine Unterteilung des Bildes in verschiedene anatomische Regionen ermöglicht, indem Intensitätswerte für jedes Voxel ermittelt werden. Auf der Basis dieser Intensitätswerte wurden die Bilder in Graue Substanz (GM), Weiße Substanz (WM) und Liquorraum (CSF, cerebrospinal fluid) segmentiert, wobei zusätzlich die a-priori-Information über die räumliche Verteilung der Gewebetypen berücksichtigt wurde. [30]

Auf der Grundlage der Segmentierungsergebnisse wurden Wahrscheinlichkeitskarten erstellt, die für jedes Voxel die Wahrscheinlichkeit angeben, einer bestimmten Gewebeklasse anzugehören [30]. Anschließend wurden anhand der Wahrscheinlichkeitskarten Durchschnittswerte für die Verteilung der GM ermittelt, um ein studienspezifisches Template zu erhalten. Für diesen letzten Schritt wurden sowohl die Bilddaten der HSP-Patienten als auch die der Kontrollpersonen angewandt, da vorausgesetzt werden kann, dass die residuale Abweichung nach Normalisierung für alle untersuchten Personen in etwa miteinander übereinstimmt.

Im nächsten Schritt wurden alle originären Bilddaten in die genannten Gewebetypen im Nativraum segmentiert und mehreren automatischen morphologischen Prozessen unterzogen, um beispielsweise Voxel, die kein Gehirngewebe darstellen, von den

segmentierten Bildern zu entfernen (sogenannte Erosion und konditionelle Dilatation). Im anschließenden Prozess der räumlichen Normalisierung wurden die resultierenden Bilddaten dem studienspezifischen Template angeglichen, wobei hier nicht-lineare Normalisierungsalgorithmen angewandt wurden. Es erfolgte jedoch keine Angleichung lokaler, feinerer Differenzen in der kortikalen Textur, sondern lediglich eine Korrektur globaler Abweichungen zum Template. Die angewandten Normalisierungsparameter wurden auf die originären MRT-Daten des gesamten Gehirns übertragen. Es folgte ein weiterer Segmentierungs- und Extraktionsprozess. Um das Volumen eines bestimmten Gewebes innerhalb eines Voxels zu erhalten, das während der räumlichen Normalisierung eventuell verändert wurde, wurden die Werte der Voxel in den segmentierten Bilddaten mittels der Jacobian Determinante der Transformationsmatrix moduliert, die im Normalisierungsverfahren gewonnen werden kann [53]. Die resultierenden Bilddaten wurden anschließend mittels einer isotropen Gaussischen Kurve von 6mm geglättet. Nach der Glättung gab somit jedes Voxel die lokale durchschnittliche Menge an GM oder WM in der umgebenden Region an, so dass mit dieser Glättungsmethode das räumliche Maß bestimmt wurde, mit dem strukturelle Veränderungen am sensitivsten aufgefunden werden können.

2.4.1.3. Region-of-interest (ROI) Analyse des Corpus Callosum (CC)

Die hochauflösenden T1-gewichteten 3-D-MRT-Datensätze des Kopfes wurden zusätzlich einer region-of-interest (ROI) Analyse unterzogen, um das Volumen und die Größe des Corpus Callosums (CC) bestimmen zu können. Das CC wurde mittels des von L. Lemieux entwickelten Softwarepakets MRreg vermessen (<http://www.erg.ion.ucl.ac.uk/MRreg.html>; [36]). Zur Analyse wurde eine der mittleren sagittalen Schichten verwendet, auf der der Hypophysenstiel abgebildet sein sollte. Die ROI wurde gegen das umgebende Gewebe manuell durch zwei unabhängige Untersucher markiert. Die Fläche der ROI innerhalb dieser Schicht konnte nun mittels der Anzahl der umgrenzten Voxel und der Voxelgröße berechnet werden. [19,42]

2.4.1.4. Bestimmung der Parenchymalfraktion des Gehirns (brain parenchymal fraction, BPF)

Zur Analyse wurden die bereits von allen Patienten und Kontrollpersonen erstellten hochauflösenden T1-gewichteten 3-D-MRT-Datensätze des Kopfes verwendet (MPRAGE-Datensätze).

Die Parenchymalfraktion (brain parenchymal fraction, BPF) des gesamten Gehirns sowie die Anteile an Grauer und Weißer Substanz wurden anhand der 3-D-MRT-Datensätze gemäß eines automatisierten Protokolls berechnet. Die BPF gibt die Proportion zwischen der Summe der Volumina der Grauen und Weißen Substanz und dem intrakraniellen Gesamtvolumen unter Berücksichtigung der inneren und äußeren Liquorräume an und entspricht somit dem Anteil des Gehirnparenchyms am Schädelinneren. Damit stellt sie ein Parameter dar, anhand dessen eine vorliegende globale Gehirnatrophie beurteilt werden kann. [31,32]

Zur Datenverarbeitung wurden ebenfalls Algorithmen der Statistical Parametric Mapping Software (SPM 99) angewandt.

Inhomogenitäten der MRT-Datensätze, die wie bereits beschrieben in die Gewebeklassen Graue Substanz, Weiße Substanz und Liquorräume segmentiert und normalisiert wurden, wurden in einem weiteren Verarbeitungsschritt (Erosion und konditionale Dilatation) SPM-basiert geglättet und somit korrigiert. Mittels dieser korrigierten Fraktionen der Grauen und Weißen Substanz sowie der Liquorräume (CSF) wurden die BPF-Werte anhand der folgenden Formel berechnet [34]:

$$\text{BPF} = \frac{\text{korrigierte (GM + WM)}}{\text{korrigierte (GM + WM) + CSF}}$$

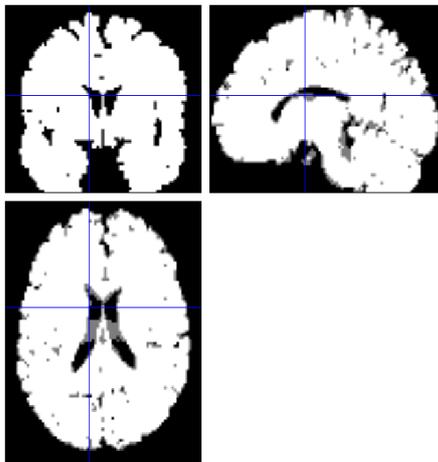


Abb. 2: Korrigierte Fraktionen der GM (Graue Substanz) und WM (Weiße Substanz)

Analog dazu wurden die Anteile der Grauen und Weißen Substanz am intrakraniellen Gesamtvolumen bestimmt [34]:

$$\text{GMF} = \frac{\text{korrigierte GM}}{\text{korrigierte (GM + WM) + CSF}} \quad \text{und} \quad \text{WMF} = \frac{\text{korrigierte WM}}{\text{korrigierte (GM + WM) + CSF}}$$

(GMF: grey matter fraction; WMF: white matter fraction).

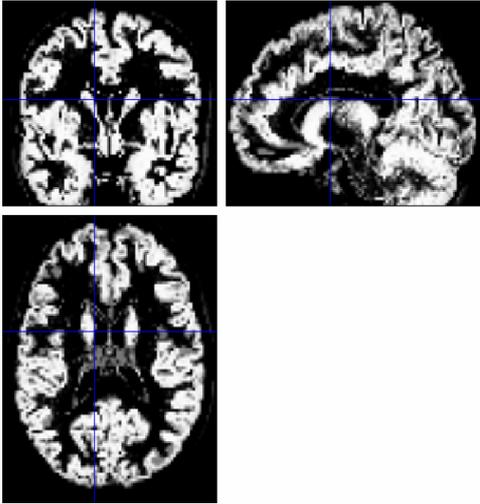


Abb. 3: Fraktion der GM (Graue Substanz)

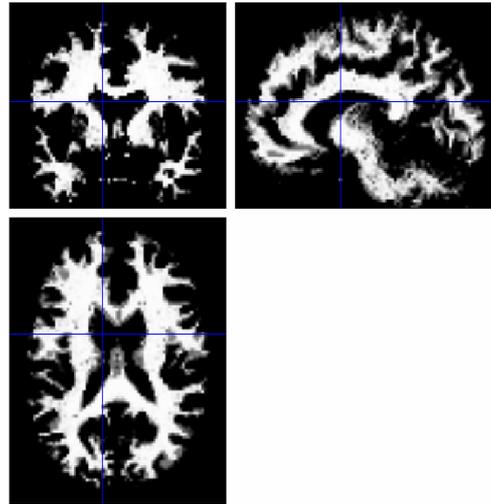


Abb.4: Fraktion der WM (Weiße Substanz)

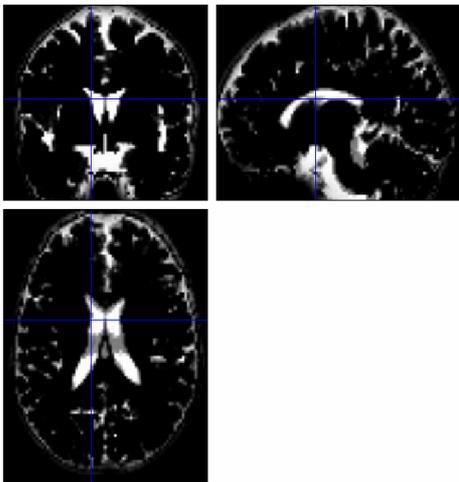


Abb.5: Fraktion des CSF (cerebrospinal fluid = Liquorraum)

2.4.2. Spinale MRT-Untersuchung

Tabelle 8: Patienten- und Kontrollkollektiv der spinalen MRT-Untersuchung

	<u>Patienten</u> <u>gesamt</u>	<u>Kontrollen</u> <u>gesamt</u>	<u>Patienten</u> <u>cHSP</u>	<u>Kontrollen</u> <u>cHSP</u>	<u>Patienten</u> <u>pHSP</u>	<u>Kontrollen</u> <u>pHSP</u>
<u>Anzahl</u>	30	54	10	22	20	38
<u>Alter</u>	43,4 (± 13,1)	43,2 (± 11,2)	34,4 (± 12,1)	35,7 (± 6,6)	49,6 (± 9,9)	48,3 (± 10,9)
<u>m/w</u>	18/12	28/26	8/2	11/11	10/10	15/13

MRT: Magnetresonanztomographie; m: männlich, w: weiblich; cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen; pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen

Es wurden von allen Patienten T₁- sowie T₂-gewichtete Bilder in der Sagittal- und Transversalebene angefertigt (s. Tabelle 8; technische Parameter s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Technische Parameter der spinalen MRT-Untersuchung

	<u>TR</u>	<u>TE</u>	<u>FA</u>	<u>FOV</u>	<u>SL</u>
<u>T₁: sag.</u>	768 ms	16 ms	150°	260 mm	3 mm
<u>T₂: sag.</u>	3100 ms	108 ms	180°	260 mm	3 mm
<u>T₂: trans.</u>	935 ms	26 ms	30°	200 mm	4 mm

MRT: Magnetresonanztomographie; TR: Repetitionszeit (repetition time); TE: Echozeit (time to echo); FA: Impulswinkel (flip angle); FOV: Betrachtungsfeld (field of view); SL: Schichtdicke (slice thickness); sag.: Sagittalebene, trans.: Transversalebene; ms: Millisekunden; mm: Millimeter

Anhand der T₁- und T₂-gewichteten MRT-Bilder wurde beurteilt, ob und in welchem Ausmaß Veränderungen der Signalintensität entlang der Bahnen des zervikalen und thorakalen Rückenmarks vorliegen. Anschließend wurde der anterior-posterior-Durchmesser des Rückenmarks sowie der Durchmesser des Spinalkanals auf Höhe des zweiten Zervikalsegments und des vierten Thorakalsegments von zwei unabhängigen Untersuchern, die die Diagnose der Patienten nicht kannten, mit Hilfe der Siemens Magic View 300 Software® vermessen [53].

2.5.) Neuropsychologische Untersuchungen

Die neuropsychologischen Untersuchungen wurden an den HSP-Patienten und zusätzlich an einem gesunden Normalpersonenkollektiv durchgeführt. Als Voraussetzungen für die Rekrutierung der Kontrollpersonen galten neben einer guten Vergleichbarkeit hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildungsstand auch eine klinisch-psychiatrisch unauffällige Anamnese. Als Kontrollpersonen dienten Mitarbeiter des Universitätsklinikums Ulm sowie Bekannte und Verwandte der an dieser Studie Mitwirkenden (s. Tabelle 10).

Außerdem wurden die beiden betroffenen und zusätzlich zwei gesunde, hinsichtlich Alter und Geschlecht parallelisierte Kinder (sechsjähriger Junge, 13jähriges Mädchen) neuropsychologisch untersucht (s. Tabelle 11).

Tabelle 10: Patienten- und Kontrollkollektiv der neuropsychologischen Untersuchung:

	<u>Patienten</u> <u>gesamt</u>	<u>Kontrollen</u> <u>gesamt</u>	<u>Patienten</u> <u>pHSP</u>	<u>Kontrollen</u> <u>pHSP</u>	<u>Patienten</u> <u>cHSP</u>	<u>Kontrollen</u> <u>cHSP</u>
<u>Anzahl</u>	29	27	20	19	9	8
<u>m / w</u>	17/12	16/11	10/10	10/9	7/2	6/2
<u>Alter</u>	43,2 (± 14,0)	45,0 (± 17,8)	50,2 (± 9,7)	52,0 (± 10,4)	34,6 (± 14,2)	31,1 (± 12,7)
<u>Schulbildung:</u>						
<u>Abitur</u>	8	9	7	8	1	1
<u>Realschule</u>	7	8	7	6	0	2
<u>HS</u>	9	7	6	4	3	3
<u>< 9 Jahre HS</u>	5	3	0	0	5	3

pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen; cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen; m: männlich; w: weiblich; HS: Hauptschule

Tabelle 11: Betroffenen Kinder und Kontrollen der neuropsychologischen Untersuchung:

	<u>Kind 1</u>	<u>Kontrolle 1</u>	<u>Kind 2</u>	<u>Kontrolle 2</u>
<u>Geschlecht</u>	M	m	w	w
<u>Alter</u>	9 Jahre	6 Jahre	12 Jahre	13 Jahre

m: männlich; w: weiblich

Geprüft wurden bei den erwachsenen Probanden primäres und episodisches Gedächtnis (Zahlen- und Blockspanne, Münchner Verbaler Gedächtnistest), allgemeine intellektuelle Leistungsfähigkeit (Coloured Progressive Matrices), Aufmerksamkeit (Symbol-Digit-Modalities-Test) und exekutive Funktionen (Controlled Oral Word Association Test). Zusätzlich wurde ein Demenz-Screening (Mini Mental Status Test) durchgeführt und

klinisch nach möglichen Hinweisen auf eine Störung der Balkenfunktion gesucht (vergleiche (vgl.) 2.5.8.).

Abweichend davon wurden die Kinder mittels des Hamburg Wechsler Intelligenz Tests (HAWIK-III) untersucht (vgl. 2.5.9.).

2.5.1. Zahlenspanne

Dieser Test ist Teil des revidierten Wechsler-Gedächtnistests (WMS-R).

Überprüft wird neben der einfachen Gedächtnisspanne (Primärgedächtnis) auch das sogenannte Arbeitsgedächtnis, das das gleichzeitige Halten und Verarbeiten von Informationen beinhaltet [37].

Dazu wurden dem Probanden im Sekundentakt Zahlen vorgelesen, die dieser unmittelbar danach reproduzieren sollte. Begonnen wurde mit einer Sequenz aus drei Zahlen, die pro Durchgang um eine Ziffer bis zu maximal acht Ziffern verlängert wurde. Dabei sollte der Proband in jedem Durchgang zwei verschiedene Zahlenreihen gleicher Länge korrekt wiedergeben. Sobald dies bei beiden Sequenzen eines Durchgangs nicht mehr gelang, wurde der Test abgebrochen. Es wurde anschließend für jede richtig wiedergegebene Zahlenreihe ein Punkt gewertet (maximal 12 Punkte).

Im zweiten Teil des Tests sollte der Proband die vorgelesene Zahlenreihe in umgekehrter Reihenfolge reproduzieren. Man begann mit einer Sequenz aus zwei Zahlen und steigerte diese bis zu sieben Ziffern. Der Ablauf des Tests entsprach im weiteren dem ersten Teil. Auch hier konnten maximal 12 Punkte erreicht werden.

2.5.2. Blockspanne

Der WMS-R-Untertest „Blockspanne“ dient ebenfalls der Überprüfung der Funktion des Primär- und Arbeitsgedächtnisses, erfasst im Unterschied zur Zahlenspanne jedoch insbesondere die non-verbale, visuell-räumliche Informationsverarbeitung [45].

Verwendet wurde ein standardisiertes Block-Board, auf dem acht Holzblöcke in unregelmäßiger Anordnung angebracht waren. Der Versuchsleiter tippte eine Sequenz von Blöcken in einer bestimmten Reihenfolge an, die der Proband unmittelbar anschließend korrekt reproduzieren sollte.

Das weitere Vorgehen entsprach dem bereits beschriebenen Test „Zahlenspanne“. Im ersten Teil wurden aufsteigend Folgen aus zwei bis acht Blöcken getestet (maximal erreichbare Punktzahl: 14). Im zweiten Teil sollte der Proband auch hier die vorgegebene Sequenz (zwei bis sieben Blöcke, maximal 12 Punkte) in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben.

2.5.3 Controlled Oral Word Association Test (COWAT)

Der Controlled Oral Word Association Test (COWAT) ermöglicht Aussagen über die kognitive Flexibilität und die spontane, verbale Ideenproduktion, wobei Beeinträchtigungen insbesondere nach Läsionen frontaler Hirnstrukturen beobachtbar sind. [3,72]

Der Proband wurde aufgefordert, in jeweils einer Minute möglichst viele Substantive mit den Anfangsbuchstaben „F“, „A“ und „S“ zu nennen, wobei Perseverationen möglichst vermieden werden sollten. Ebenso gingen Eigennamen, Zahlen und Wörter mit identischem Wortstamm nicht in die Wertung ein. Der Score ergab sich aus der Summe der je Buchstabe genannten Begriffe.

2.5.4. Münchner Verbaler Gedächtnistest (MVGT)

Basierend auf dem California Verbal Learning Test von Delis, Kramer, Kaplan und Oberkam mit dem Münchner Verbalen Gedächtnistest (MVGT) eine vom J. Ilmberger entwickelte deutsche Version dieses Tests zum Einsatz, die in zwei Parallelformen vorliegt [28]. Er erlaubt Aussagen über die Qualität und Quantität der verbalen episodischen Lern- und Gedächtnisleistung [37].

Der Proband sollte hierbei eine Wortliste mit 16 Begriffen aus vier verschiedenen Kategorien (Getränke, Früchte, Kleidungsstücke, Werkzeuge) erlernen. Dazu las der Versuchsleiter die Wortliste dem Probanden vor, der unmittelbar danach möglichst viele Begriffe frei wiedergeben sollte. Dieses Vorgehen wurde fünf Mal wiederholt (Trial (Tr.) 1-5). Es folgte eine Interferenzliste (Dienstagliste, D) mit ebenfalls 16 Worten, die der Proband jedoch lediglich ein Mal reproduzieren sollte. Anschließend wurde die Erinnerungsleistung der zuerst gelernten Liste überprüft, wobei der Proband im ersten Teil möglichst viele Begriffe frei wiedergeben sollte (SD-free). Im zweiten Teil wurden ihm als Hilfestellung die Oberbegriffe (Getränke, Früchte, Kleidungsstücke, Werkzeuge) genannt (SD-cued).

Nach 30 Minuten erfolgte eine erneute Kontrolle der Gedächtnisleistung, die wie die bereits beschriebene ablief (LD-free, LD-cued). Zusätzlich wurde eine Wiedererkennungsaufgabe gestellt, bei der die gelernten Begriffe aus einer Liste mit 44 Worten identifiziert werden sollten (RWR: richtig erkannte Begriffe, max. 16; RWF: falsch erkannte Begriffe).

2.5.5. Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Der SDMT, der 1991 von A. Smith entwickelt wurde, erfasst die visuelle Aufmerksamkeit unter Einbezug von Komponenten der Psychomotorik und der visuellen Wahrnehmung. Zudem ermöglicht er eine Aussage über Geschwindigkeit und Genauigkeit der Testbearbeitung. [37]

Der Test besteht aus neun Symbolen, die den Zahlen eins bis neun zugeordnet sind. Der Proband, dem eine Reihe von Symbolen vorgelegt wurde, sollte möglichst schnell die mit den Symbolen assoziierten Zahlen nennen. Er erhielt zunächst zehn Symbole zur Übung, anschließend bearbeitete er den Test in 90 Sekunden. Dabei durfte sich der Proband am Zuordnungsschlüssel orientieren. Der Testscore ergab sich aus der Anzahl richtig zugeordneter Zahlen.

2.5.6. Coloured Progressive Matrices (CPM)

Diesem Untersuchungsverfahren liegt ein von Raven und Penrose 1938 entwickelter Test zugrunde, der 1980 von P. Becker, S. Schaller und A. Schmidtke in einer deutschen Version herausgegeben wurde. Es soll dabei insbesondere die praktische Intelligenz und die Fähigkeit zum schlussfolgernden Denken überprüft werden.

Die CPM gliedern sich in drei Subtests (A, AB und B), die jeweils 12 Aufgaben umfassen. Sie bestehen aus geometrischen, farbigen Mustern und Figuren, die ergänzt werden sollen. Unter jeder Aufgabe sind sechs gleichgroße Antwortalternativen abgebildet. Jede richtige Lösung ergab einen Punkt, die maximal erreichbare Punktzahl war demnach 36.

2.5.7. Mini Mental Status Test (MMST)

Der 1975 nach Folstein modifizierte MMST wird häufig in der Diagnostik bei Demenzkranken angewandt und untersucht mehrere neuropsychologische Parameter. Dazu zählt die Orientierung, die mittels verschiedener Fragen beispielsweise nach dem aktuellen Datum oder dem momentanen Aufenthaltsort (insgesamt 10 Fragen, je 1 Punkt) geprüft wurde. Zur Kontrolle der Merk- und Erinnerungsfähigkeit wurden dem Probanden drei Begriffe genannt, die dieser unmittelbar und etwas verzögert wiedergeben sollte (6 Punkte). Zudem konnten Aussagen über Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit getroffen werden, indem man den Probanden von 100 jeweils sieben subtrahieren ließ (5 Punkte), sowie über das sprachliche Verständnis durch verschiedene Aufgaben wie beispielsweise das Benennen von Gegenständen, die dem Probanden gezeigt wurden oder das

Nachsprechen eines Satzes (9 Punkte). Es konnten maximal 30 Punkte erreicht werden, eine Verdacht auf eine Demenz bestand bei 23 oder weniger erzielten Punkten.

2.5.8. Kontrolle der Balkenfunktion

Mittels zusätzlicher klinischer Tests wurde untersucht, ob Hinweise auf ein callosales Diskonnektionssyndrom und somit auf eine beeinträchtigte Funktion des Corpus callosum vorlagen. Hierbei können Symptome wie Apraxie, Agraphie oder taktile Anomie der linken Hand beobachtet werden. Darüber hinaus wurden in seltenen Fällen über linksseitige visuelle Anomie, linksseitige Taubheit, Alexie ohne Agraphie sowie über taktile Alexie berichtet. [20]

Im ersten Test sollte der Proband Gegenstände, die ihm in die Hand gegeben wurden, taktil erkennen. Dazu wurden jeweils vier Gegenstände in die rechte und weitere vier in die linke Hand gereicht.

Außerdem sollte der Proband eine vorgegebene Fingerstellung ohne visuelle Kontrolle mit der zweiten Hand nachstellen. Auch dieser Test wurde beidseits durchgeführt.

Des Weiteren musste der Proband zwei Sätze nach Diktat schreiben und dazu jeweils einmal die rechte und die linke Hand verwenden.

Im letzten Test dieser Untersuchungsreihe wurde geprüft, ob Hinweise auf das Vorliegen sogenannter Mirror Movements (MM) bestanden. Mirror Movements sind unwillkürliche Bewegungen homologer Muskeln einer Extremität während willkürlicher Bewegungen der Gegenseite. Sie können auch als Tendenz zu symmetrischen Bewegungsmustern während asymmetrischer Aktivitäten beider Hände definiert werden [63]. MM gelten im Säuglingsalter als physiologisch und bilden sich während der motorischen Entwicklung zurück. Es können sich jedoch im Rahmen neurologischer Erkrankungen pathologische Varianten zeigen, wobei die MM entweder bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben oder hier erneut auftreten. So wurden MM bei Patienten mit Läsionen des Corpus callosum, der supplementären motorischen Areale, der zerebrospinalen Bahnen sowie der subkortikal motorischen Strukturen wie des Thalamus und der Basalganglien beschrieben. [63]

Um das Vorliegen von MM zu überprüfen, sollte der Proband den Zeige- und Mittelfinger gegen Widerstand spreizen sowie anschließend sequentiell alle Finger gegen den Daumen opponieren. Die Mitbewegungen der jeweils anderen Hand wurden anhand der Kategorien 0 (keine Mitbewegung) - 2 (starke Mitbewegung) beurteilt.

2.5.9. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-III)

Die neuropsychologische Untersuchung der insgesamt vier Kinder (zwei Patienten, zwei Kontrollpersonen) erfolgte mittels der 3. Auflage des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder (HAWIK-III). Der HAWIK-III dient der Erfassung der kognitiven Entwicklung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 (+11 Monate) Jahren und umfasst 13 Untertests, die einem Verbal- und einem Handlungsteil zugeordnet werden können. [59]

Die Tests wurden in folgender Reihenfolge durchgeführt, so dass alternierend eine Aufgabe des Verbal- und eine des Handlungsteils bearbeitet wurde.:

1. Bilderergänzen (BE)
2. Allgemeines Wissen (AW)
3. Zahlen-Symbol-Test (ZS)
4. Gemeinsamkeitsfinden (GF)
5. Bilderordnen (BO)
6. Rechnerisches Denken (RD)
7. Mosaik-Test (MT)
8. Wortschatz-Test (WT)
9. Figurenlegen (FL)
10. Allgemeines Verständnis (AV)
11. Symbolsuche (SS)
12. Zahlennachsprechen (ZN)
13. Labyrinth-Test (LA)

2.5.9.1. Verbalteil

2.5.9.1.1. Allgemeines Wissen (AW)

Das Kind bekam eine Reihe (max. 30) von Wissensfragen gestellt, um zu prüfen, ob ihm bestimmte Ereignisse, Sachverhalte und Orte bekannt sind. Der Test wurde nach fünf aufeinander folgenden, nicht korrekt beantworteten Fragen abgebrochen. Für jede richtige Antwort wurde ein Punkt gewertet.

2.5.9.1.2. Gemeinsamkeitsfinden (GF)

Das Kind sollte mündlich die Gemeinsamkeiten von zwei Begriffen erkennen, die Gegenstände oder Konzepte des Alltags bezeichneten. Als Abbruchkriterium galten hier

vier nacheinander falsch oder nicht gelöste Aufgaben. Bei diesem Test wurde für eine korrekte Antwort bei den ersten fünf Fragen jeweils ein Punkt vergeben, die übrigen Begriffspaare (max. 19) konnten je nach Qualität der gefundenen Lösung mit null bis zwei Punkten bewertet werden.

2.5.9.1.3. Rechnerisches Denken (RD)

Dem Kind wurden eine Reihe (max. 24) von Rechenaufgaben gestellt, die im Kopf gelöst und mündlich beantwortet werden sollten. Der Test wurde nach drei Aufgaben, die nacheinander nicht gelöst werden konnten, abgebrochen. Das Kind erhielt gemäß Schwierigkeitsgrad der Aufgabe und Korrektheit der Lösung null bis zwei Punkte.

2.5.9.1.4. Wortschatz-Test (WT)

Das Kind sollte eine Reihe (max. 30) von Begriffen, die ihm mündlich vorgegeben wurden, definieren (Abbruchkriterium: vier falsch beantwortete Fragen; Wertung: null bis zwei Punkte je Antwort).

2.5.9.1.5. Allgemeines Verständnis (AV)

Mit diesem Untertest sollte geprüft werden, inwiefern das Kind in der Lage ist, alltägliche Probleme zu lösen und soziale Regeln und Konzepte zu verstehen. Dazu wurden ihm mündlich maximal 18 Fragen gestellt (Abbruchkriterium: drei falsch beantwortete Fragen; Wertung: null bis zwei Punkte je Antwort).

2.5.9.1.6. Zahlennachsprechen (ZN)

Dieser Test entspricht dem bereits beschriebenen Test „Zahlenspanne“ (Abbruchkriterium: beide Versuche eines Durchgangs nicht korrekt; Wertung: ein Punkt je Zahlenreihe).

2.5.9.2. Handlungsteil

2.5.9.2.1. Bilderergänzen (BE)

Das Kind sollte anhand von Abbildungen (max. 29) von Objekten oder Situationen aus dem Lebensalltag ein wichtiges, fehlendes Detail erkennen. Jede Aufgabe musste dabei innerhalb von 20 Sekunden gelöst werden (Abbruchkriterium: fünf nicht korrekt gelöste Aufgaben; Wertung: ein Punkt je Bild).

2.5.9.2.2. Zahlen-Symbol-Test (ZS)

Das Kind erhielt eine Zuordnung einfach strukturierter geometrischer Formen (Untertest A; Kinder im Alter von sechs/sieben Jahren) oder Ziffern (Untertest B, Kinder im Alter von mindestens acht Jahren) zu abstrakten Symbolen. Es sollte nun die Symbole in die geometrischen Formen (Untertest A) oder unter die entsprechenden Ziffern (Untertest B) zeichnen, wobei es sich am Zuordnungsschlüssel orientieren durfte. Das Kind hatte zur Bearbeitung der Aufgabe 120 Sekunden Zeit (Wertung: ein Punkt je Symbol).

2.5.9.2.3. Bilderordnen (BO)

Dem Kind wurden mehrfarbige Bilder (max. 14 Bildergeschichten), die eine kurze Geschichte oder einen Handlungsablauf wiedergaben, in einer falschen Reihenfolge vorgelegt. Es wurde aufgefordert, diese Bilder in die logisch richtige Folge umzuordnen. Es wurden entsprechend der Bearbeitungszeit und der Richtigkeit der Lösung null bis fünf Punkte vergeben (Abbruchkriterium: drei falsch gelöste Aufgaben).

2.5.9.2.4. Mosaik-Test (MT)

Das Kind sollte mittels zweifarbiger Würfel verschiedene geometrische Muster (max. 12) nachbilden, die vor ihm aufgebaut oder ihm als Zeichnung vorgelegt wurden (Zeitgrenze: je nach Aufgabe 30 bis 120 Sekunden; Abbruchkriterium: zwei falsch gelöste Aufgaben; Wertung: je nach Bearbeitungszeit null bis sieben Punkte).

2.5.9.2.5. Figurenlegen (FL)

Das Kind bekam Puzzleteile vorgelegt, aus denen es eine sinnvolle Figur (max. 5) zusammensetzen sollte (Zeitgrenze je Aufgabe: 120 Sekunden; Wertung: null bis zehn Punkte je Puzzle).

2.5.2.9.6. Symbolsuche (SS)

Das Kind sollte zwei Gruppen von abstrakten Formen visuell vergleichen und erkennen, ob beide Gruppen ein gemeinsames Symbol enthalten. Dieser Test liegt in zwei Versionen für verschiedene Altersgruppen vor (älter oder jünger als sieben Jahre). Die Bearbeitungszeit betrug 120 Sekunden. Der Score dieses Untertests ergab sich aus der Differenz zwischen der Anzahl richtig und falsch gelöster Aufgaben.

2.5.9.2.7. Labyrinth-Test (LA)

Das Kind sollte vom Zentrum ausgehend den richtigen Weg aus unterschiedlich komplex gezeichneten Labyrinth finden (Zeitgrenze je nach Aufgabe 30 bis 150 Sekunden; Abbruchkriterium: zwei falsch gelöste Aufgaben; Wertung: Punktvergabe entsprechend der Bearbeitungszeit und der Fehleranzahl).

2.5.9.3. Auswertung

Die Punkte der einzelnen Untertests wurden anhand von Korrelationstabellen, die das Alter des Kindes berücksichtigen, in Wertepunkte umgerechnet. Die Summe der Wertepunkte aus dem Verbal- und Handlungsteil ergab jeweils den Verbal-IQ (Intelligenzquotient) und den Handlungs-IQ. Im Gesamt-IQ wurden die Leistungen aus beiden Teilen erfasst. Die Ergebnisse der Symbolsuche, des Zahlennachsprechens sowie des Labyrinth-Tests wurden hier nicht gewertet.

Zusätzlich ließen sich Index-Werte bestimmen, die Aussagen über das sprachliche Verständnis (Summe aus folgenden Tests: AW, GF, WT und AV), die Wahrnehmungsorganisation (BE, BO, MT, FL), die Unablenkbarkeit (RD, ZN) und die Arbeitsgeschwindigkeit (SS, ZS) ermöglichten.

2.6. Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen erfolgten mittels der SPSS Software 10.0.7 (SPSS, Chicago, IL).

Zum Vergleich einzelner Gruppen wurde auf Grund des kleinen Stichprobenumfangs nicht-parametrische Verfahren wie der Mann-Whitney-U Test angewandt (ausgenommen die MRT-Datenanalyse, s.u.). Zur Analyse der Korrelation zwischen krankheitsabhängigen Faktoren und Einflussgrößen wurde die Spearman´s Korrelation berechnet.

Zur Analyse der MRT-Datensätze wurde ein lineares Regressionsmodell angewandt, um den Zusammenhang zwischen dem Alter der untersuchten Personen als unabhängige Variable sowie der BPF, GMF oder WMF als abhängige Variable zu beschreiben. Die Regressionsgeraden wurden mit Hilfe von t-Tests ausgewertet, die Regressionskurven wurden mittels Varianzanalysen (ANOVA) verglichen.

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0,05$ festgelegt.

3.) Ergebnisse

3.1.) Anamnese

3.1.1. Manifestation

Beim Vergleich der beiden Subgruppen pHSP und cHSP ergaben das Untersuchungsalter ($p=0,002$) und das Manifestationsalter signifikante Unterschiede ($p=0,007$). Die Patienten mit cHSP waren mit einem durchschnittlichen Alter von $31,7 (\pm 13,0)$ Jahren jünger und erkrankten früher (durchschnittliches Manifestationsalter: $14,8 \pm 13,5$) als die Patienten mit pHSP (Alter: $45,3 \pm 13,6$; Manifestationsalter: $27,7 \pm 15,3$; s. Abb. 6 und 7). Hierbei ergab das Manifestationsalter jedoch insbesondere im pHSP-Patientenkollektiv einen sehr großen Range von fünf bis 60 Jahren, während das Erkrankungsalter der cHSP-Patienten zwischen zwei und 42 Jahren lag. Die Krankheitsdauer zeigte jedoch aufgrund der beschriebenen Konstellation keine signifikanten Differenzen der beiden Subgruppen ($p=0,702$).

Als Erstsymptome wurden im Patientenkollektiv der pHSP-Patienten am häufigsten eine Gangstörung (83,3 %; 20 Patienten) und eine Spastik der unteren Extremitäten (54,2 %; 13 Patienten) genannt, wobei die Spastik bei 23,1 % der Patienten eine Asymmetrie aufwies. 20,8 % (fünf Patienten) der pHSP-Patienten berichteten über bereits bei Manifestation vorhandene Blasenfunktionsstörungen, wovon jeweils zwei Patienten unter Dranginkontinenz und einem Sphinkterhypertonus und ein Patient unter einer Pollakisurie litten. Jeweils 12,5 % (jeweils drei Patienten) zeigten als Erstsymptome zusätzlich Sensibilitätsstörungen in Form von Brennen, Kribbeln, einer Hypästhesie oder einer Pallhypästhesie (gemessen am Malleolus lateralis: 2/8 beidseits) an den unteren Extremitäten, Haltetremor und Muskelkrämpfe und 8,3 % (zwei Patienten) Mastdarmfunktionsstörungen.

Bei den Patienten mit cHSP traten als Erstsymptome ebenfalls am häufigsten eine Gangstörung (84,6 %; elf Patienten) und eine Paraspastik (76,9 %; zehn Patienten) auf, wobei letztere in 30,0 % (drei Patienten) der Fälle eine Asymmetrie aufwies. Zudem wurden bei 23,1 % (drei Patienten) der cHSP-Patienten bei Krankheitsbeginn Blasenfunktionsstörungen und bei weiteren 15,4 % (zwei Patienten) eine Mastdarmdysfunktion beobachtet, die in allen Fällen als Dranginkontinenz zur Erscheinung kamen. Bei 15,4 % (zwei Patienten) der Patienten wurden außerdem Muskelkrämpfe und bei jeweils 7,7 % (ein Patient) eine mentale Retardierung oder ein Aktionstremor als Manifestationssymptom angegeben.

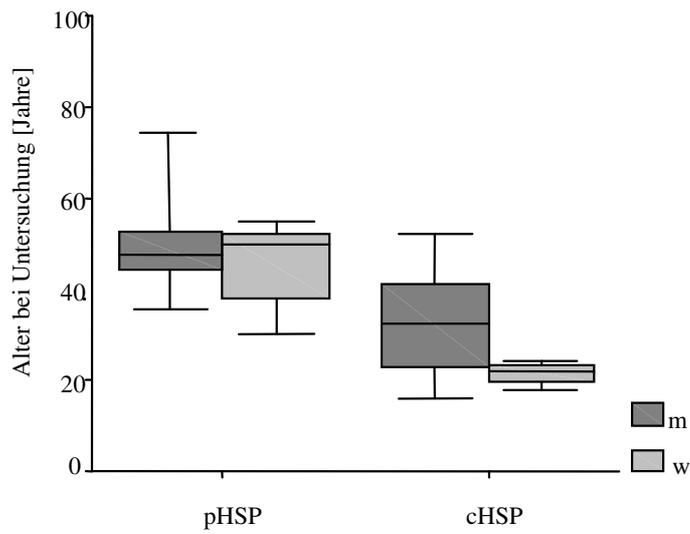


Abb.6: Alter bei Untersuchung der beiden Patientenkollektive pHSP (unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen) und cHSP (komplizierte hereditäre spastische Paraparesen); m: männlich; w: weiblich. Darstellung der Mediane mit den Quartilen Q_1 und Q_3 sowie den oberen und unteren Maximalwerten.

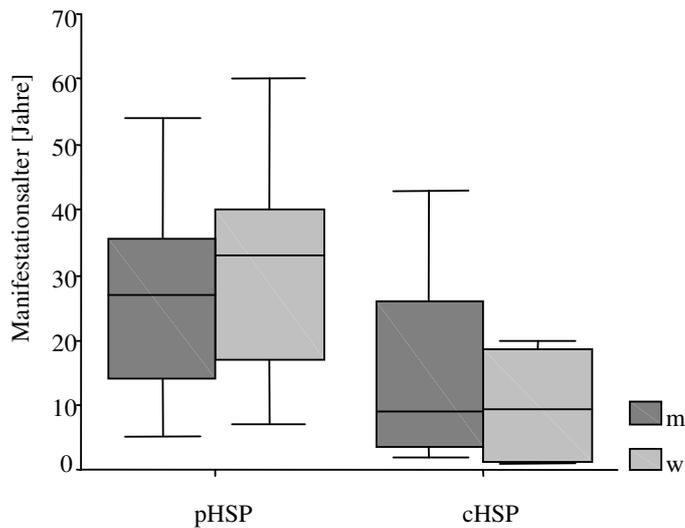


Abb.7: Manifestationsalter (=Alter bei ersten bemerkten Symptome) der beiden Patientenkollektive pHSP (unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen) und cHSP (komplizierte hereditäre spastische Paraparesen); m: männlich; w: weiblich. Darstellung der Mediane mit den Quartilen Q_1 und Q_3 sowie den oberen und unteren Maximalwerten.

3.1.2. Komorbidität

Im Kollektiv der pHSP-Patienten zeigte sich keine signifikante Häufung verschiedener zusätzlicher Erkrankungen, wobei insbesondere das Auftreten internistischer und psychiatrischer Krankheiten sowie Nikotin- und Alkoholabusus evaluiert wurden. Lediglich drei Patienten (12,5 %) gaben an, gelegentlich unter depressiven Phasen zu leiden, und jeweils ein weiterer Patient (4,2 %) berichtete über euphorische Stimmungshhebungen und Gedächtnisstörungen. Bei jeweils einem Patienten (je 4,2 %) war eine arterielle Hypertonie sowie Diabetes mellitus Typ II bekannt.

Bei den cHSP-Patienten waren eine Reihe weiterer Symptome nachweisbar, die zur Definition der komplizierten Krankheitsvariante der HSP führten. So wiesen alle Patienten kognitive Defizite und Verhaltensänderungen auf, acht Patienten (61,5 %) zeigten Fußdeformitäten, jeweils 53,8 % (sieben Patienten) Dysarthrie, Gedächtnisstörungen sowie zerebelläre Zeichen, 46,2 % (sechs Patienten) Zwergwuchs (weiblich Patienten: 145-156cm; männliche Patienten: 160-170cm), jeweils 38,5 % (fünf Patienten) Muskelschwund sowie Neuropathie und 30,8 % (vier Patienten) Tremor (s. Tabelle 12). Zudem befanden sich unter den cHSP-Patienten zwei Brüder mit Angiokeratom, eine weibliche Patientin mit einer Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ sowie eine Patientin mit Epilepsie mit generalisierten Anfällen ohne Hinweise auf fokalen Beginn. Keiner der cHSP-Patienten litt unter internistischen Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörungen. Eine operative Achillessehnenverlängerung war bei drei Patienten (23,1 %) durchgeführt worden.

Unter den pHSP-Patienten waren 14 Patienten (58,3 %) und im cHSP-Kollektiv fünf Patienten (38,5 %) auf eine Gehhilfe angewiesen (s. Tabellen 15 und 17). Jeweils ein Patient mit pHSP (4,2 %) und cHSP (7,7 %) hatte eine Baclofenpumpe implantiert, während neun pHSP-Patienten (37,5 %) und zwei cHSP-Patienten (15,4 %) orale Antispastika einnahmen.

Tabelle 12: Zusätzliche Symptome der cHSP-Patienten, die zur Definition cHSP führten:

<u>Nr.</u>	<u>m/w</u>	<u>M.R.</u>	<u>KH</u>	<u>Zw.</u>	<u>T.</u>	<u>D.</u>	<u>Fußdef.</u>	<u>Ms.</u>	<u>PNP</u>	<u>Ged</u>	<u>Sonstiges</u>
1	m	+	+	-	+	+	-	-	-	+	
2	m	+	+	-	+	+	Pes cavus	+	+	+	Faszikulationen
3	w	+	+	-	-	-	Pes cavus	+	-	-	Persönlichkeits- störung
4	m	+	-	-	-	+	-	-	-	+	
5	m	+	-	-	-	+	Pes equinus	-	-	+	
6	m	+	-	-	-	-	Pes equinus	-	-	-	
7	m	+	-	+	-	-	Pes cavus	+	-	-	Angiokeratom, Hypergammagl.
8	m	+	+	+	-	-	Pes cavus	+	-	+	Angiokeratom, Hypergammagl.
9	w	+	+	+	+	+	-	-	+	-	Epilepsie
10	w	+	+	+	+	+	Pes cavus	-	+	-	
11	w	+	-	+	-	-	-	-	+	+	
12	w	+	+	+	-	+	Pes equinus	+	+	+	
13	m	+	-	-	-	-	-	-	-	-	

cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen; Nr.: Nummer des Patienten; m: männlich; w: weiblich; M.R.: mentale Retardierung; KH: Kleinhirnzeichen; Zw.: Zwergwuchs; T.: Tremor; D.: Dysarthrie; Fußdef.: Fußdeformitäten; Ms.: Muskelschwund; PNP: Polyneuropathie; Ged.: Gedächtnisstörungen; Hypergammagl.: Hypergammaglobulinämie

3.2.) Klinische Untersuchung

3.2.1. Hirnnervenuntersuchung

Bei der Untersuchung der Okulomotorik zeigten 12 pHSP-Patienten (50,0 %) und 5 cHSP-Patienten (38,5 %) Auffälligkeiten. Unter den pHSP-Patienten waren bei neun Patienten eine sakkadierte Blickfolge (37,5%), bei sieben Personen ein Blickrichtungsnystagmus (29,2%) und bei einem Patienten (41,7%) ein erschwerter Aufblick zu beobachten. Bei vier Patienten mit cHSP war eine sakkadierte Blickfolge (30,8%) nachweisbar, bei weiteren drei Patienten (23,1%) fanden sich ein Blickrichtungsnystagmus und bei jeweils einem Patienten (7,7 %) konnten ein erschwerter Aufblick sowie eine reduzierte Abduktion diagnostiziert werden. Zudem war bei zwei Patienten eine periphere Fazialislähmung erkennbar. Diese Symptomatik werteten wir jedoch als nicht der HSP zugehörig. Vielmehr bestand bei einem Patienten eine klassische idiopathische Fazialisparese seit zwei Tagen vor der Untersuchung. Bei dem anderen Patienten konnte die Parese auf einen Residualzustand einer Poliomyelitiserkrankung im Kindesalter zurückgeführt werden. Die Untersuchung der übrigen Hirnnerven ergaben keine pathologischen Befunde.

3.2.2. Motorik

Die Bestimmung der Kraftgrade ergab bei allen Patienten mit cHSP und pHSP keine Minderung für sämtliche Kopfbewegungen, die Schulterhebung sowie die Abduktion und Adduktion im Schultergelenk. Die übrigen Bewegungen der oberen Extremitäten sowie des Rumpfes zeigten bei einem Patienten mit pHSP (4,2 %) und bei zwei Patienten mit cHSP (15,4 %) Einschränkungen (Kraftgrade 4-4,5). Zudem waren bei zwei weiteren cHSP-Patienten (insgesamt 30,8 %) die Fingerspreizbewegungen abgeschwächt (Kraftgrade 3-4,5). An den unteren Extremitäten waren vereinbar mit der Erkrankung HSP bei den meisten Patienten Kraftminderungen nachweisbar, die in den Tabellen 13 und 14 im Detail aufgeführt sind. Lediglich acht pHSP-Patienten (33,3%) und drei cHSP-Patienten (23,1 %) wiesen für alle Bewegungen der unteren Extremitäten volle Kraft auf.

Tabelle 13: Kraftgrade der unteren Extremitäten der pHSP-Patienten

Nr.	<u>Hüft-Flex.</u>	<u>Hüft-Ext.</u>	<u>Hüft-Abd.</u>	<u>Hüft-Add.</u>	<u>Knie-Flex.</u>	<u>Knie-Ext.</u>	<u>Fuß-Heb.</u>	<u>Fuß-Senk.</u>
	R/L	R/L	R/L	R/L	R/L	R/L	R/L	R/L
1	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/4	5/5
2	4,5/4,5	4,5/4,5	4,5/4,5	4,5/4,5	4,5/4,5	4,5/4,5	4,5/4,5	4,5/4,5
3	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
4	4/4	5/5	3/3	4/4	5/5	5/5	5/5	5/5
5	5/5	5/5	4,5/4,5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
6	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
7	5/5	5/5	3/3	-	4/4	5/5	5/5	5/5
8	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
9	5/4	5/4	4/4	5/5°	5/5	5/5	4,5/4,5	4,5/4,5
10	5/5	5/5	3/3	5/5	5/5	5/5	4/4	5/5
11	5/5	5/5	4,5/4,5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
12	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
13	4,5/4	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/4	4/3,5
14	5/5	5/5	4/4	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
15	5/5	5/5	4/4	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
16	5/5	5/5	4/4	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
17	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
18	Nicht untersucht*							
19	3,5/3,5	5/5	3/3	5/5	5/5	5/5	4/4	5/5
20	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
21	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
22	1/1	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
24	4/4	5/5	5/5	5/5	5/5	4/4	5/5	5/5
25	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5

pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen; Nr.: Nummer des Patienten; Hüft-Flex.: Hüftflexion; Hüft-Ext.: Hüftextension; Hüft-Abd.: Hüftabduktion; Hüft-Add.: Hüftadduktion; Knie-Flex.: Knieflexion; Knie-Ext.: Knieextension; Fuß-Heb.: Dorsalflexion des Fusses; Fuß-Senk.: Plantarextension des Fusses; R: rechts; L: links; °: keine objektive Parese, jedoch wurde vom Patienten explizit eine verminderte Kraft angegeben; *Die Untersuchung der Kraftgrade konnte an einem Patienten aus technischen Gründen nicht durchgeführt werden.

Tabelle 14: Kraftgrade der unteren Extremitäten der cHSP-Patienten

Nr.	<u>Hüft-Flex</u>	<u>Hüft-Ext.</u>	<u>Hüft-Abd.</u>	<u>Hüft-Add.</u>	<u>Knie-Flex.</u>	<u>Knie-Ext.</u>	<u>Fuß-Heb.</u>	<u>Fuß-Senk.</u>
	R/L	R/L	R/L	R/L	R/L	R/L	R/L	R/L
1	4/4	4,5/4,5	2,5/2,5	4/4	4,5/4,5	5/5	1/1	3,5/3,5
2	3,5/3,5	3,5/3,5	3/3	4/4	4,5/4,5	5/5	3/3	4,5/4,5
3	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4,5/4,5	5/5
4	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
5	4/4	5/5	3/3	5/5	5/5	5/5	2*/2*	3*/3*
6	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
7	4/4	5/5	3/3	5/5	4/4	5/5	2/2	5/5
8	5/5	5/5	4/4	5/5	5/5	5/5	1/1	2/2
9	4/5	5/5	4/4	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
10	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
11	3,5/3,5	4,5/4,5	3/3	4/4	4/4	4,5/4,5	3,5/3,5	5/5
12	4/4	4/4	4/4	4/4	3,5/3,5	5/5	2*/2*	5/5
13	5/5	5/5	5/5	5/5	5/4	5/4	5/5	5/5

cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen; Nr.: Nummer des Patienten; Hüft-Flex.: Hüftflexion; Hüft-Ext.: Hüftextension; Hüft-Abd.: Hüftabduktion; Hüft-Add.: Hüftadduktion; Knie-Flex.: Knieflexion; Knie-Ext.: Knieextension; Fuß-Heb.: Dorsalflexion des Fusses; Fuß-Senk.: Plantarextension des Fusses; R: rechts; L: links; °: keine objektive Parese, jedoch wurde vom Patienten explizit eine verminderte Kraft angegeben; * Kraftminderung durch Pes equinus mitverursacht

Die Untersuchungen der Muskeleigenreflexe ergaben für die oberen Extremitäten bei zehn pHSP-Patienten (41,7 %) und bei drei (23,1 %) cHSP-Patienten sowie für die unteren Extremitäten bei allen pHSP-Patienten und bei sieben (53,8 %) cHSP-Patienten eine Hyperreflexie. Die übrigen fünf Patienten mit cHSP zeigten zwar lebhaftere Reflexe, jedoch keine Reflexsteigerung (gesteigerte Reflexantworten, verbreiterte Reflexzonen oder ein Überspringen auf die gegenseitige Extremität). Ein positives Babinski-Zeichen war bei allen pHSP-Patienten sowie bei elf (84,6 %) cHSP-Patienten auslösbar, Fußkloni konnten bei 12 pHSP-Patienten (50,0%) sowie bei fünf cHSP-Patienten (38,5 %) nachgewiesen werden.

Der Muskeltonus der oberen Extremitäten war im Kollektiv der pHSP-Patienten in sieben Fällen (29,2 %) sowie bei drei Patienten mit cHSP (23,1 %) erhöht. Eine Spastik der unteren Extremitäten konnte bei 22 pHSP-Patienten (91,7 %; alle erwachsenen Patienten) beobachtet werden sowie bei allen cHSP-Patienten (100 %).

Drei cHSP-Patienten (23,1 %) und fünf pHSP-Patienten (20,8 %) wiesen trophische Störungen auf. Dabei zeigten sich insbesondere livide, rötliche Hautverfärbungen (cHSP:2;

pHSP:4), Nagelwachstumsstörungen (pHSP:2), eine nach oben verschobene Haargrenze (cHSP:2; pHSP:1) bis hin zu fehlendem Haarwuchs an den Beinen (pHSP:1).

Sämtliche Symptome, die typischerweise zum Krankheitsbild der HSP zählen, sind in den Tabellen 15 bis 18 dargestellt.

3.2.3. Sensibilität

Im Kollektiv der pHSP-Patienten fand sich in 17 Fällen (70,8 %) eine Pallhypästhesie am Malleolus lateralis und in zwei Fällen (8,3 %) am Processus styloideus. Dabei wurde eine Pallhypästhesie angenommen, sofern das Vibrationsempfinden auf 6/8 oder weniger vermindert war. Ein cHSP-Patient zeigte eine Pallhypästhesie der oberen Extremität (7,7 %), und bei sieben cHSP-Patienten (53,8 %) war ein vermindertes Vibrationsempfinden an den unteren Extremitäten nachweisbar.

Drei pHSP-Patienten (12,5 %) litten unter Hypästhesie, und bei einem pHSP-Patienten (4,2 %) bestand eine Thermhypästhesie, während diese Sensibilitätsstörungen bei keinem cHSP-Patienten vorlagen. Eine Hypalgesie war bei keinem Patienten vorhanden.

3.2.4. Koordination

Der Finger-Nase-Versuch wurde von einem pHSP-Patienten (4,2 %) und von drei cHSP-Patienten (23,1 %) ataktisch und von jeweils einem Patienten aus beiden Kollektiven (pHSP: 4,2 %; cHSP: 7,7 %) dysmetrisch ausgeführt. Ein Intentionstremor zeigte sich bei fünf pHSP-Patienten (20,8 %) und bei vier cHSP-Patienten (30,8 %).

Der Knie-Hacke-Versuch konnte aufgrund der Spastik von drei pHSP-Patienten und von fünf cHSP-Patienten nicht durchgeführt werden. Ataxien waren dabei bei vier pHSP-Patienten (19,0 %) und bei fünf cHSP-Patienten (62,5 %) erkennbar, Dysmetrien wiesen vier pHSP-Patienten (19,0 %) und ein cHSP-Patient (12,5 %) auf. Ein Intentionstremor war bei einem pHSP-Patienten (4,8 %), jedoch bei keinem cHSP-Patienten zu beobachten.

3.2.5 Sonstiges

Eine Lordose war bei drei pHSP-Patienten (12,5 %) und bei zwei cHSP-Patienten (15,4 %) nachweisbar, eine Skoliose lag in jeweils einem Fall bei beiden Patientenkollektiven vor (pHSP: 4,2 %; cHSP: 7,7 %). Darüber hinaus fanden sich ebenfalls bei jeweils einem pHSP- und cHSP-Patienten Pigmentstörungen. Bei keinem Patienten waren Menstruationsstörungen oder eine Gynäkomastie vorhanden.

Tabelle 15: Untersuchungsbefunde der pHSP-Patienten, untere Extremitäten:

<u>Nr.</u>	<u>Hyperrefl. UE</u>	<u>Spastik UE</u>	<u>Babinski</u>	<u>Fußkloni</u>	<u>Pallästhesie</u> <u>UE R/L</u>	<u>Gehhilfe</u>
1	+	+	+	-	6/8 6/8	-
2	+	-	+	+	2/8 2/8	-
3	+	+	+	+	4/8 3/8	-
4	+	+	+	+	7/8 7/8	+
5	+	+	+	-	7/8 7/8	+
6	+	+	+	-	3/8 3/8	+
7	+	+	+	+	7/8 7/8	+
8	+	+	+	-	3/8 3/8	+
9	+	+	+	-	7/8 4/8	+
10	+	+	+	-	0/8 0/8	+
11	+	+	+	-	4/8 4/8	-
12	+	+	+	+	3/8 0/8	-
13	+	+	+	+	7/8 6/8	+
14	+	+	+	+	6/8 6/8	+
15	+	+	+	-	4/8 4/8	+
16	+	+	+	+	6/8 6/8	+
17	+	+	+	-	5/8 5/8	+
18	+	+	+	+	6/8 6/8	+
19	+	+	+	-	6/8 7/8	-
20	+	+	+	+	7/8 7/8	-
21	+	+	+	+	8/8 8/8	+
22	+	+	+	-	5/8 5/8	-
24	+	-	+	-	7/8 7/8	-
25	+	-	+	+	8/8 8/8	-

pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen; Nr.: Nummer des Patienten; Hyperrefl.: Hyperreflexie; UE: untere Extremitäten; R: rechts; L: links; +: positiv, vorhanden; -: negativ, nicht vorhanden

Tabelle16: Untersuchungsbefunde der pHSP-Patienten, obere Extremitäten und vegetative Funktionen:

<u>Nr.</u>	<u>Hyperreflexie OE</u>	<u>Gesteigerter Muskeltonus OE</u>	<u>Trömmner/ Knips</u>	<u>Blasendysfkt.</u>	<u>Mastdarmdysfkt.</u>
1	-	-	-	Urge	Urge
2	-	-	+	-	-
3	-	-	+	Sphinkterhypert.	-
4	-	-	+	Sphinkterhypert.	-
5	+	-	+	Urge	-
6	-	-	-	Urge	-
7	+	+	+	-	-
8	+	+	+	Inkontinenz	-
9	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-
11	-	-	+	Urge	-
12	+	+	+	-	-
13	-	-	+	Sphinkterhypert.	-
14	+	-	+	Urge	Urge
15	+	-	-	Sphinkterhypert.	-
16	-	-	-	-	-
17	-	+	0	Sphinkterhypert.	-
18	+	+	+	Inkontinenz	Inkontinenz
19	-	-	+	-	-
20	+	+	+	Urge	-
21	+	+	+	-	-
22	-	-	+	Urge	-
24	-	-	-	-	-
25	+	+	+	-	-

pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen; Nr.: Nummer des Patienten; OE: obere Extremitäten; Blasendysfkt.: Blasendysfunktion; Mastdarmdysfkt.: Mastdarmdysfunktion; Urge: Dranginkontinenz; Sphinkterhypert.: Sphinkterhypertonus; +: positiv, vorhanden; -: negativ, nicht vorhanden; 0: nicht untersucht

Tabelle 17: Untersuchungsbefunde der cHSP-Patienten, untere Extremitäten:

Nr.	<u>Hyperrefl.</u> <u>UE</u>	<u>Spastik UE</u>	<u>Babinski</u>	<u>Fußkloni</u>	<u>Pallästhesie</u> <u>UE R/L</u>	<u>Gehhilfe</u>
1	+	+	+	+	6/8 6/8	+
2	+	+	+	+	7/8 7/8	-
3	+	+	+	-	6/8 6/8	-
4	-	-	+	-	7/8 7/8	+
5	+	+	+	+	7/8 7/8	+
6	+	+	+	+	6/8 6/8	-
7	-	-	+	-	7/8 7/8	-
8	+	+	+	+	4/8 6/8	-
9	-	+	+	-	4/8 5/8	-
10	+	+	+	-	6/8 4/8	-
11	0	-	-	-	8/8 8/8	+
12	-	-	+	-	8/8 7/8	+
13	-	+	-	-	4/8 4/8	-

cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen; Nr.: Nummer des Patienten; OE: obere Extremitäten; Blasendysfkt.: Blasendysfunktion; Mastdarmdysfkt.: Mastdarmdysfunktion; Urge: Dranginkontinenz; Sphinkterhypert.: Sphinkterhypertonus; +: positiv, vorhanden; -: negativ, nicht vorhanden; 0: nicht untersucht

Tabelle 18: Untersuchungsbefunde der cHSP-Patienten, obere Extremitäten und vegetative Funktionen

Nr.	<u>Hyperreflexie OE</u>	<u>Gesteigerter</u> <u>Muskeltonus OE</u>	<u>Trömner/</u> <u>Knips</u>	<u>Blasendysfkt.</u>	<u>Mastdarmdysfkt.</u>
1	+	+	+	Urge	-
2	+	+	+	Urge	Urge
3	+	-	+	-	-
4	+	-	+	Urge	Urge
5	+	-	+	-	-
6	-	-	+	-	-
7	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-
9	+	-	-	-	-
10	+	-	-	Sphinkterhypert.	-
11	-	-	-	-	-
12	-	+	-	-	-
13	-	-	+	Urge	-

cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen; Nr.: Nummer des Patienten; OE: obere Extremitäten; Blasendysfkt.: Blasendysfunktion; Mastdarmdysfkt.: Mastdarmdysfunktion; Urge: Dranginkontinenz; Sphinkterhypert.: Sphinkterhypertonus; +: positiv, vorhanden; -: negativ, nicht vorhanden

3.3) Elektrophysiologische Untersuchungen

3.3.1. Sensible und motorische Elektroneurographie

Die sensible und motorische Elektroneurographie ergaben im Kollektiv der pHSP-Patienten mit Ausnahme von zwei Patienten keine auffälligen Befunde. In einem Fall zeigte sich eine verminderte Amplitude des motorischen Summenaktionspotentials des N. medianus, die jedoch durch einen Unfall in der Vergangenheit erklärt werden konnte. Bei einem weiteren Patienten (Fall 21) konnte eine milde sensible axonale Neuropathie mit geringgradiger Verlangsamung der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit und einer verkleinerten Amplitude des sensiblen Aktionspotentials des N. suralis ($4,7\mu\text{V}$, Norm $>6\mu\text{V}$) diagnostiziert werden.

Im Kollektiv der cHSP-Patienten waren bei vier Patienten (zwei Schwesternpaare) pathologische Befunde nachweisbar (Fälle 8, 9, 11, 12). Dabei zeigten alle vier Patientinnen eine verlangsamte motorische Nervenleitgeschwindigkeit, eine verlängerte distale motorische Latenz sowie eine Verlängerung der F-Wellen-Latenzen und somit typische Zeichen einer Demyelinisierung peripherer motorischer Nerven. Zudem waren bei drei dieser Patientinnen Potentiale mit reduzierter Amplitude der motorischen Summenaktionspotentiale (MSAP) und bei einer Patientin zusätzlich eine verlangsamte sensible Nervenleitgeschwindigkeit nachweisbar. Die sensible Elektroneurographie zeigte keine weiteren pathologischen Befunde bei den übrigen cHSP-Patienten.

Die Ergebnisse der Elektroneurographie sind in den Tabellen 19 und 20 zusammengefasst.

Tabelle 19.: Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchung der pHSP-Patienten

Nr.	N. radialis		N. suralis		N. tibialis				N. medianus			
	SNAP [μ V]	NLG [m/s]	SNAP [μ V]	NLG [m/s]	DML [ms]	MSAP [mV]	NLG [m/s]	F-L. [ms/neg]	DML [ms]	MSAP [mV]	NLG [m/s]	F-L. [ms/neg]
1	13,1	60,0	21,0	47,0	4,6	0,7↓	40,0	51,4	2,3	11,5	57,0	26,6
2	49,5	57,0	29,1	46,0	4,9	24,7	44,0	50,4	3,5	10,2	52,0	28,2
3	27,0	62,5	7,7	52,1	4,4	20,1	41,0	60,6	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
4	n.u.	n.u.	23,4	50,0	4,1	14,1	48,5	45,4	3,4	15,9	n.u.	n.u.
5	44,2	62,5	18,9	50,8	norm	24,8	Norm	43,0	Norm			
6	25,9	61,0	9,4	50,0	3,4	19,3	45,0	45,2	3,8	12,7	62,0	25,6
7	35,2	52,5	16,0	50,9	3,6	21,4	56,1	43,6	3,4	17,6	60,6	26,2
8	n.u.	n.u.	14,7	52,0	3,8	11,3	47,0	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
9	22,5	49,5	10,6	44,9	5,7	26,3	39,3	48,6	3,4	14,3	54,4	27,8
10	23,6	57,5	9,6	49,6	3,8	8,0	42,2	60,4	3,9	18,4	55,7	29,6
11	43,7	55,2	17,2	44,1	3,7	24,5	48,0	45,2	2,4	12,3	57,6	28,7
13	39,2	53,2	27,6	44,4	4,4	32,3	46,5	48,4	2,7	20,6	59,4	25,4
14	33,4	55,3	n.u.	n.u.	4,9°	29,2	45,7	46,0	2,9	14,0	59,5	25,2
15	28,5	59,9	12,6	52,9	3,5	31,5	45,5	46,5	3,1	17,4	61,2	27,6
16	31,7	51,9	14,0	39,0	3,9	15,3	40,7	46,8	3,2	7,4	50,0	28,6
17	30,3	60,0	25,5	39,1	3,8	24,1	50,0	52,6	3,3	15,9	61,6	28,8
18	26,1	66,2	1,5↓	45,1	3,8	30,4	47,3	43,6	2,8	13,7	53,8	26,4
19	17,4	59,8	8,5	44,5	4,0	17,3	36,2	52,2	4,0	9,4	56,6	29,0
20	In der Norm		26,5	63,0	4,5	16,4	53,0	46,2	2,3 uln.	15,0 uln.	54,0 uln.	n.u.
21	25,0	55,0	5,6↓	52,0	*	*	*	*	2,9 uln.	4,2 uln.	57,0 uln.	31,2 uln.
22	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	4,3	25,8	46,0	51,8	3,2	17,8	62,0	25,6
25	50,0	51,1	8,8	40,0	4,1	14,3	36,5	48,0	3,2	20,6	42,7	24,2

Die Messungen erfolgten an den rechten Extremitäten. Untersuchungen der linken Extremitäten sind mit „°“ gekennzeichnet.

pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen; N.: Nervus; Nr.: Nummer des Patienten; SNAP: sensibles Nervenaktionspotential; μ V: Mikrovolt; m/s: Meter pro Sekunde; NLG: Nervenleitgeschwindigkeit; DML: distale motorische Latenz; ms: Millisekunden; MSAP: motorisches Summenaktionspotential; mV: Millivolt; F-L.: F-Wellen-Latenz; neg: negativ; MEP: motorisch evozierte Potentiale; CMT: zentralmotorische Leitungszeit; Ampl.: Amplitude; n.u.: nicht untersucht; *: kein Potential ableitbar; uln.: Untersuchung des N. ulnaris. Die Pfeile kennzeichnen die Abweichung von den Normwerten.

Tabelle 20: Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchung der cHSP-Patienten

Nr.	N. radialis		N. suralis		N. tibialis				N. medianus			
	SNAP [µV]	NLG [m/s]	SNAP [µV]	NLG [m/s]	DML [ms]	MSAP [mV]	NLG [m/s]	FL. [ms/neg]	DML [ms]	MSAP [mV]	NLG [m/s]	FL. [ms/neg]
1	23,5	59,0	15,3	43,0	4,9	23,4	44,2	50,0	3,7	6,7	50,2	39,8
2	12,3	60,8	10,3	50,0	3,5	9,2	52,9	43,8	3,8	1,9↓	47,8	29,8
3	48,2	64,0	31,6	55,0	3,6	17,1	57,0	42,0	2,3	15,6	65,0	22,8
4	n.u.	n.u.	14,8	50,0	3,0	9,0	45,0	52,8	3,0 °	15,3	44,0	51,6
5	21,0	62,5	14,7	42,3	5,3	18,9	40,3	51,0	3,5	10,1	54,3	24,2
7	41,3	62,5	8,7	41,7	4,4	13,3	46,2	50,8	2,6	19,2	53,7	26,6
8	28,4	62,5	22,8	44,4	3,4	20,8	47,4	42,8	2,6	18,3	65,1	23,4
9	13,1	50,0	*	*	7,2	4,0	21,8	66,3	4,3	9,6	37,5	32,4
10	*	*	*	*	7,9↑	1,8↓	27,6	n.u.	5,7↑	10,6	36,6	31,6
11	n.u.	n.u.	17,9	65,6	3,1	14,3	34,7	45,2	2,5	10,7	45,2	27,6
12	53,4	50,0	27,3	39,9	5,5↑	19,7	33,2	54,0	4,6	4,9↓	48,2	29,4
13	n.u.	n.u.	10,9	45,0	5,0	12,7	46,0	51,4	4,4 °	17,2	51,0	53,2

Die Messungen erfolgten an den rechten Extremitäten. Untersuchungen der linken Extremitäten sind mit „°“ gekennzeichnet.

cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen; N.: Nervus; Nr.: Nummer des Patienten; SNAP: sensibles Nervenaktionspotential; µV: Mikrovolt; m/s: Meter pro Sekunde; NLG: Nervenleitgeschwindigkeit; DML: distale motorische Latenz; ms: Millisekunden; MSAP: motorisches Summenaktionspotential; mV: Millivolt; F-L.: F-Wellen-Latenz; neg: negativ; MEP: motorisch evozierte Potentiale; CMT: zentralmotorische Leitungszeit; Ampl.: Amplitude; n.u.: nicht untersucht; *: kein Potential ableitbar; uln.: Untersuchung des N. ulnaris. Die Pfeile kennzeichnen die Abweichung von den Normwerten.

3.3.2. Ergebnisse der F-Wellen-Untersuchung

Bei dieser Untersuchung zeigten fünf Patienten aus dem Kollektiv der pHSP-Patienten eine isolierte Übererregbarkeit der F-Wellen (Hyperexzitabilität).

Dasselbe Ergebnis war bei drei cHSP-Patienten nachweisbar. In Abbildung acht ist beispielhaft der Befund der abgeleiteten F-Wellen des N. tibialis einer cHSP-Patientin (Fall 10) dargestellt.

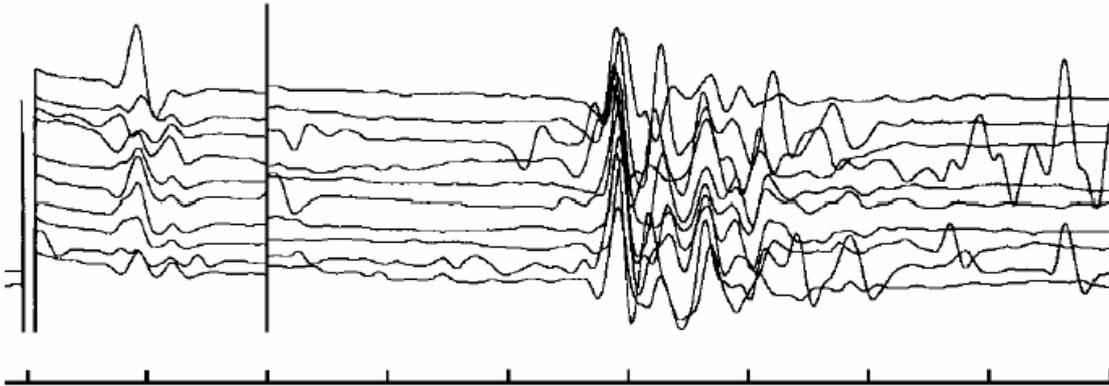


Abb. 8: Abgeleitete F-Wellen des Nervus tibialis bei einer cHSP-Patientin (Fall 10) mit Übererregbarkeit der F-Wellen ; cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen

3.3.3. Motorisch evozierte Potentiale und zentralmotorische Leitungszeit

Die Ableitungen der MEPs ergaben bei drei Patienten des pHSP-Kollektivs normale Ergebnisse. Im Übrigen zeigten sich die für Läsionen der Pyramidenbahn charakteristischen Befunde einer axonalen Veränderung mit typischerweise verminderter kortikaler Amplitude sowie in geringerem Ausmaß einer Verlängerung der zentralmotorischen Leitungszeit (s. Tabelle 21).

Die cHSP-Patienten zeigten allesamt pathologische MEPs (s. Tabelle 22). Bei zwei Patientinnen (Fälle 9 und 10), bei denen bereits demyelinisierende Läsionen der motorischen Nerven nachgewiesen wurden, konnten keine MEPs abgeleitet werden. Die Untersuchungen ergaben bei fünf Patienten mit cHSP deutliche Verlängerungen der CMT, während die kortikalen Aktionspotentiale nur geringgradig vermindert waren. Dies weist auf demyelinisierende Läsionen der Pyramidenbahn hin.

Tabelle 21: MEPs der pHSP-Patienten:

Nr.	N. tibialis rechts		N. tibialis links	
	CMT [ms]	Ampl. [mV]	CMT [ms]	Ampl. [mV]
1	39,6↑	0,5↓	n.u.	n.u.
2	31,4↑	0,7↓	n.u.	n.u.
3	17,2	0,4↓	n.u.	n.u.
4	22,7↑	1,5	28,5↑	1,1↓
5	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
6	15,6	4,1	15,6	2,6
7	15,6	0,4↓	18,4↑	0,3↓
8	31,2↑	1,3	24,0↑	0,8↓
9	38,8↑	1,2	36,3↑	0,8↓
10	17,8↑	0,4↓	21,7↑	0,2↓
11	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
13	22,1↑	0,4↓	20,6↑	0,5↓
14	n.u.	n.u.	18,8↑	1,3
15	22,6↑	0,2↓	17,0↑	0,2↓
16	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
17	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
18	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
19	20,7↑	0,2↓	17,1↑	0,5↓
20	leicht pathologisch			
21	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
22	13	1,1↓	15,1	1,0↓
25	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.

MEP: Motorisch evozierte Potentiale, pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen; Nr.: Nummer; N.: Nervus; CMT : zentralmotorische Leitungszeit ; ms : Millisekunden ; Ampl.: Amplitude; mV : Millivolt, n.u. : nicht untersucht. Die Pfeile kennzeichnen die Abweichung von den Normwerten.

Tabelle 22: MEPs der cHSP-Patienten:

Nr.	N. tibialis rechts		N. tibialis links	
	CMT [ms]	Ampl. [mV]	CMT [ms]	Ampl. [mV]
1	25,6↑	0,1↓	27,8↑	0,2↓
2	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
3	16,5	3,1	n.u.	n.u.
4	19,0↑	0,3↓	19,6↑	0,4↓
5	21,2↑	0,1↓	19,5↑	0,1↓
7	15,2	0,5↓	20,2↑	0,1↓
8	23,6	0,1↓	20,3↑	0,5↓
9	*	*	*	*
10	*	*	*	*
11	21,9↑	0,8↓	21,3↑	0,1↓
12	19,9↑	0,3↓	23,9↑	0,6↓
13	17,6↑	0,9↓	17,7↑	0,8↓

MEP: Motorisch evozierte Potentiale, cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen; Nr.: Nummer; N.: Nervus; CMT : zentralmotorische Leitungszeit ; ms : Millisekunden ; Ampl.: Amplitude; mV : Millivolt, n.u. : nicht untersucht; *: kein Potential ableitbar. Die Pfeile kennzeichnen die Abweichung von den Normwerten.

3.4.) Magnetresonanztomographie

3.4.1. Zerebrale MRT-Untersuchungen

3.4.1.1. Visuelle Analyse

Bei der visuellen Bewertung der MRT-Bilder der pHSP-Patienten konnten weder kortikale noch subkortikale Veränderungen gefunden werden. Im Kollektiv der cHSP-Patienten zeigten sich dagegen schon bei der visuellen Analyse bei sieben Patienten (58,3 %) eine Verdünnung des Corpus callosum (CC) sowie bei drei Patienten (25,0 %) umschriebene, periventrikulär lokalisierte diffuse Veränderungen der Weißen Substanz in der FLAIR-Sequenz (s. Tabelle 23).

Tabelle 23: Untersuchungsbefunde der visuellen Auswertung der MRT-Bilder der cHSP-Patienten:

<u>Nr.</u>	<u>WML</u>	<u>TCC</u>	<u>Sonstiges</u>
1	-	++	Innenbetonte globale Atrophie; flächige Signalalterationen Marklager periventrikulär
2	-	++	Globale Atrophie; leichtgradige Hyperintensitäten periventrikulär
4	-	+	Signalalteration Hinterhorn Seitenventrikel symmetrisch
5	-	++	Flächige Signalalterationen Marklager periventrikulär, schwere Pansinusitis
6	++	++	schwere periventrikuläre Leukenzephalopathie betont am Vorder- und Hinterhorn der Seitenventrikel
7	+	-	Einzelne WML frontal betont
8	+	-	Multiple teils konfluierende WML periventrikulär sowie im subcorticalen Marklager
9	-	+	
12	-	++	Innenbetonte Atrophie; Signalalterationen Vorder- und Hinterhorn der Seitenventrikel symmetrisch

MRT: Magnetresonanztomographie; cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen; Nr.: Nummer; WML: Veränderungen der Weißen Substanz (white matter lesions), TCC: dünnes (thin) Corus callosum; -: nicht vorhanden; +: geringgradig vorhanden; ++: deutlich ausgeprägt

3.4.1.2. Voxel basierte Morphometrie (VBM)

Beim Vergleich des Gesamtkollektivs der HSP-Patienten mit dem Normalpersonenkollektiv fanden sich mehrere Areale mit vermindertem Volumen an Grauer Substanz (grey matter, GM) superior im Parietallappen (perizentral) und im Okzipitallappen sowie unterhalb des CC. Die Analyse der Weißen Substanz (white matter, WM) ergab ein großes Cluster mit Volumenminderung im CC, das fast die gesamte Struktur umfasste, und zusätzlich einige kleinere Cluster beidseits an die Insula angrenzend sowie in der WM des Parietallappens.

In getrennten Analysen wurden die MRT-Daten der beiden Subgruppen pHSP und cHSP jeweils mit denen von zwei altersgemachten, gesunden Normalpersonenkollektiven verglichen. Alle folgenden Ergebnisse wurden mit einem Schwellenwert von $p < 0,05$ nach Korrektur für multiple Vergleiche erzielt. Dabei konnten bei der Analyse der MRT-Daten der pHSP-Patienten vier kleine Voxelcluster der Grauen Substanz nachgewiesen werden, die sich linkshemisphärisch im unteren Anteil des Parietallappens, im Okzipitallappen, im basalen Frontallappen sowie linksseitig im Cerebellum darstellten (s. Abb.9, oberer Anteil). Es fanden sich darüber hinaus verminderte Volumina an Weißer Substanz in einem signifikanten Cluster im posterioren Anteil des CC in der Nähe des Spleniums (Clustergröße: 769 Voxel, Talairachkoordinaten des lokalen Maximums: $x\ y\ z$ (-7) (-26) 27) und in drei weiteren Clustern an den rechtsseitigen medialen Temporallappen angrenzend, in der linken temporookzipitalen WM sowie linksseitig am okzipitalen Pol (s. Abb. 10 und 11).

Bei der Analyse der MR-Datensätze der cHSP-Patienten zeigte sich ein großes Voxelcluster mit signifikanter Volumenminderung an grauer Substanz im unteren Parietallappen einschließlich des perizentralen Areals beidseits mit leichter linksseitiger Betonung und einem lokalen Clustermaximum im präzentralen Gyrus. Zusätzlich fanden sich ein Cluster an das CC angrenzend sowie ein weiteres in Projektion auf die Seitenventrikel, das fast identisch war mit einem Cluster des Gesamtkollektivs der HSP-Patienten und wahrscheinlich durch Missklassifikationsprobleme im Zusammenhang mit der Volumenänderung des CC entstanden ist (s. Abb. 9, unterer Anteil). Die Analyse der WM zeigte die Ursache für die Missklassifikationsprobleme, da hier ein sehr großes Cluster mit hochsignifikanter Volumenminderung an WM ($p < 0,001$ nach Korrektur für multiple Vergleiche) nachgewiesen werden konnte, das die gesamte anatomische Struktur des CC vom Genu bis zum Splenium einschloß (s. Abb 12). Interessanterweise lag das lokale Maximum dieses Clusters fast an denselben Koordinaten wie das deutlich kleinere

Cluster im pHSP-Patientenkollektiv ($x\ y\ z\ 7\ (-23)\ 27$), jedoch innerhalb der rechten Hemisphäre. Zudem waren noch weitere kleinere Cluster vorhanden, die neben dem rechten, oberen Parietallappen (präzentraler Gyrus), in der frontobasalen WM, an die linke Insula, an den linken inferioren Temporalgyrus und an den linken Präcuneus angrenzend sowie linksseitig im Cerebellum (s. Abb. 13) lokalisiert waren.

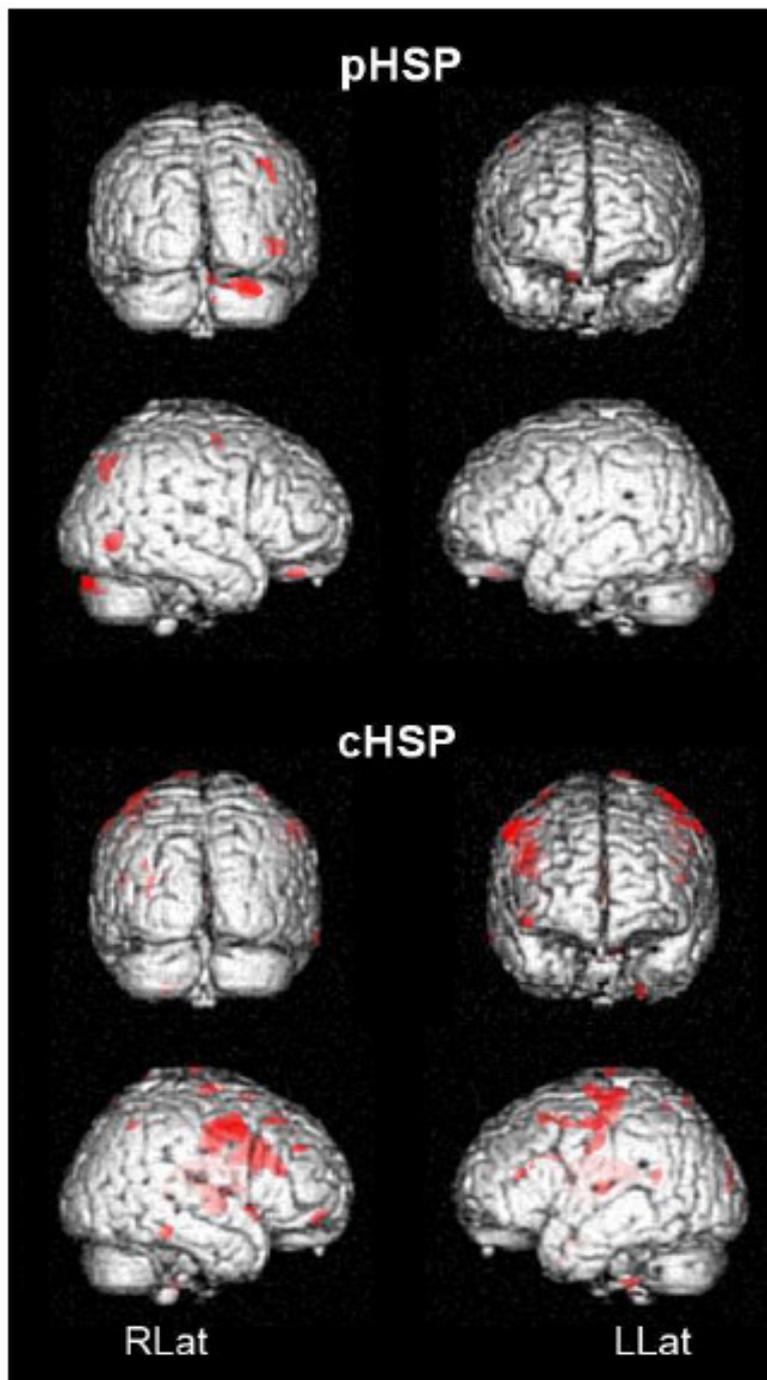


Abb.9: Darstellung der Cluster mit vermindertem Volumen an Grauer Substanz für die beiden Patientenkollektive pHSP (unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen) und cHSP (komplizierte hereditäre spastische Paraparesen); R lat: rechts lateral, L lat: links lateral

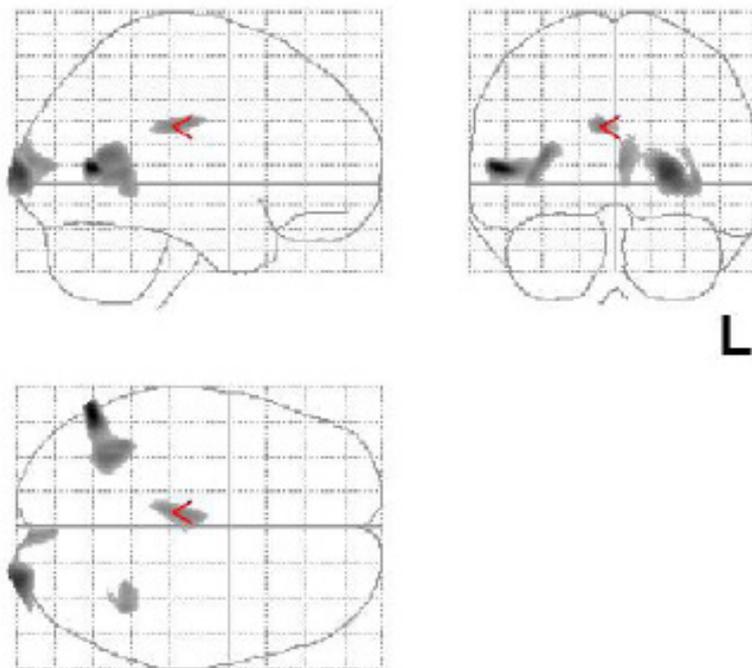


Abb.10: Darstellung der Cluster mit vermindertem Volumen an Weißer Substanz für das Patientenkollektiv pHSP (unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen); L: links

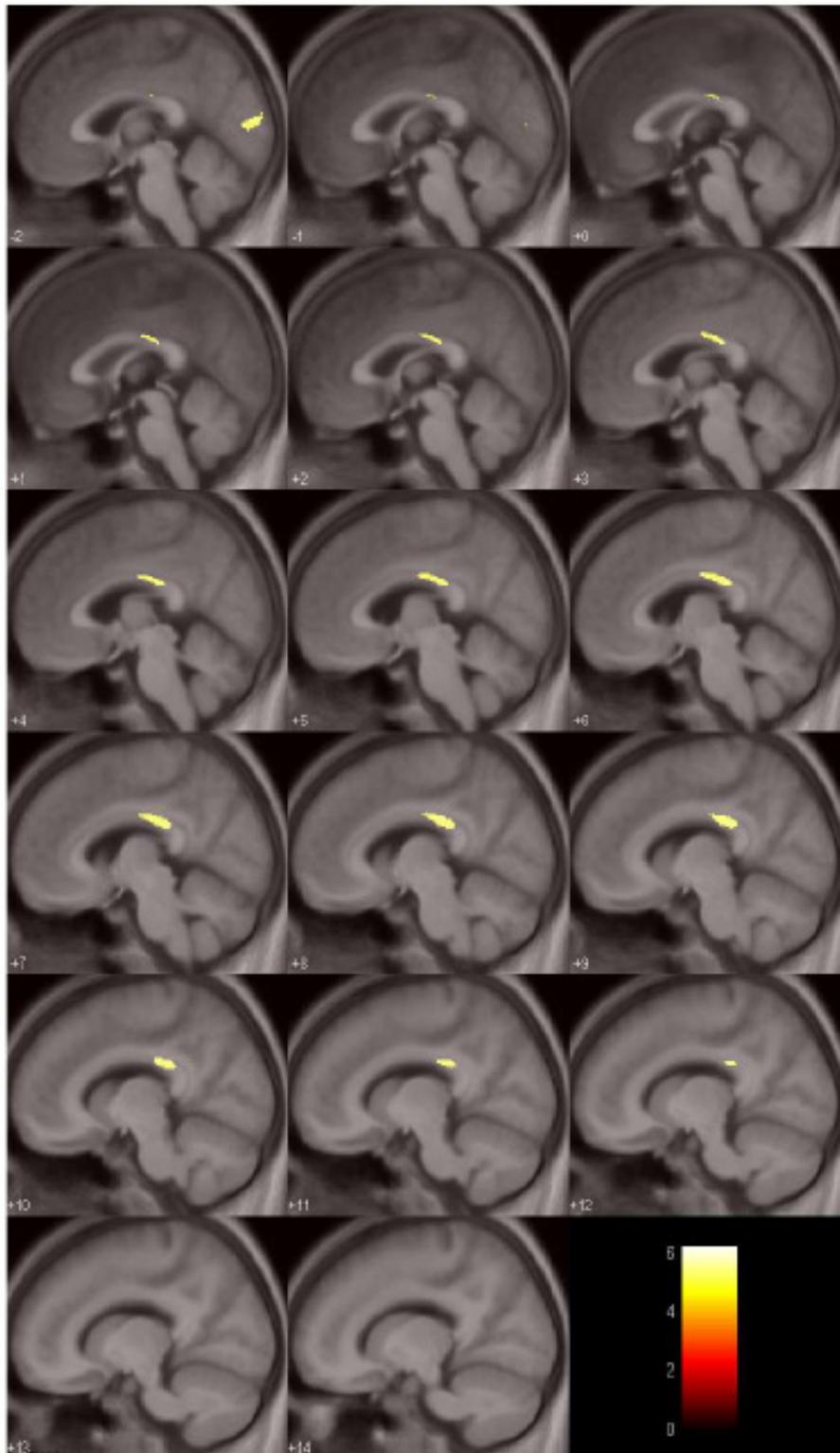


Abb.11: Darstellung der Cluster mit vermindertem Volumen an Weißer Substanz für das Patientenkollektiv pHSP (unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen)

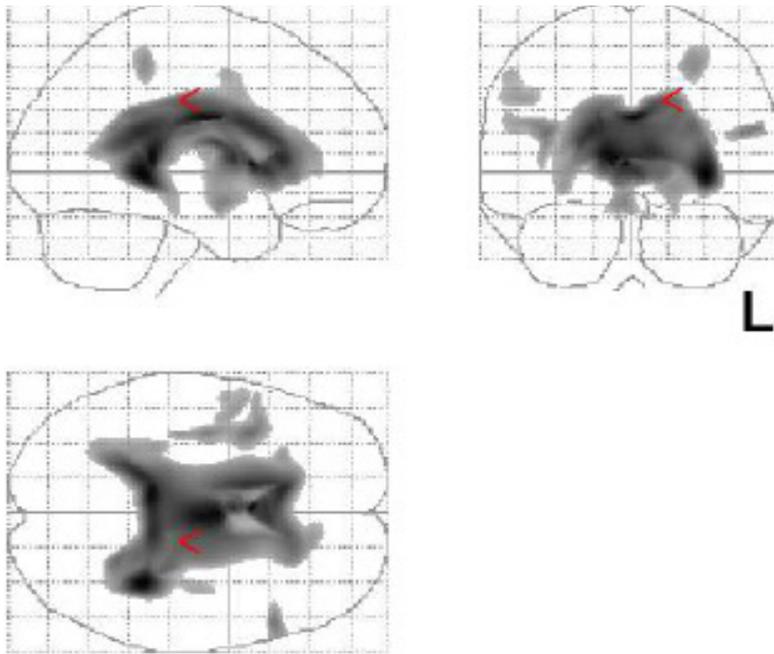


Abb.12: Darstellung des großen Clusters mit vermindertem Volumen an WM (Weiße Substanz) für das Patientenkollektiv cHSP (komplizierte hereditäre spastische Paraparesen); L: links



Abb. 13: Darstellung der Cluster mit vermindertem Volumen an WM (Weißer Substanz) für das Patientenkollektiv cHSP (komplizierte hereditäre spastische Paraparesen)

3.4.1.3. Region-of-interest (ROI)- Auswertungen der CC-Volumina

Die selektierten ROIs der CC der pHSP-Patienten zeigten mit einer Größe von $0,545 (\pm 0,115)$ keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu dem entsprechenden Kontrollkollektiv ($p = 0,416$). Die Analyse der Werte ergab dagegen für das cHSP-Patientenkollektiv eine deutliche Atrophie des CC mit einer hochsignifikant verminderten Durchschnittsgröße von $0,338 (\pm 0,123)$ im Vergleich zum altersgematchten Kontrollkollektiv ($0,589 \pm 0,068$, $p < 0,001$). Dabei war die Größe des CC bei zehn cHSP-Patienten (83,3 %) um mehr als zwei Standardabweichungen reduziert. Der Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen pHSP und cHSP ergab eine hochsignifikante Größenminderung des CC der cHSP-Patienten ($p < 0,001$). Abbildung 14 gibt die Mittelwerte und Standardabweichungen der beiden Patientenkollektive pHSP und cHSP sowie die der jeweiligen Kontrollkollektive wider.

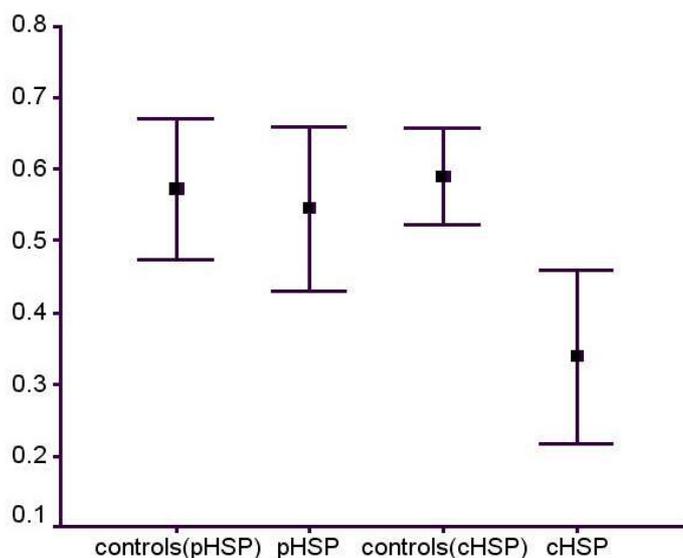


Abb. 14: Darstellung der Größe des CC (Corpus callosum) der Patienten- und Kontrollkollektive; pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen; cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen. Darstellung der Mittelwerte und der Standardabweichungen.

Es zeigten sich keine signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen Kontrollpersonen ($p = 0,300$) und ebenso keine signifikanten Korrelationen der CC-Größe zum Alter oder Geschlecht in beiden Kontrollkollektiven ($p = 0,183$; $p = 0,170$). Zudem wies keines der beiden Patientenkollektive pHSP und cHSP signifikante Korrelationen zum Untersuchungsalter (pHSP: $p = 0,695$; cHSP: $p = 0,794$), zum Manifestationsalter (pHSP:

p = 0,357; cHSP: p = 0,133) oder zur Krankheitsdauer (pHSP: p = 0,854; cHSP: p = 0,202) auf.

3.4.1.4. Globale Hirnatrophie

3.4.1.4.1. Globales relatives Hirnvolumen

Alle BPF-Werte des Gesamtkollektivs der HSP-Patienten sowie die Werte der beiden Subgruppen pHSP und cHSP zeigten signifikante Unterschiede im Vergleich zu dem jeweiligen Normalpersonenkollektiv (s. auch Tabelle 24, Abb. 15).

Dabei lag der Mittelwert der BPF des Gesamtkollektivs der HSP-Patienten bei 0,7450 (\pm 0,0374) mit einem Range von 0,6562 bis 0,8045. Im Vergleich dazu variierte dieser Wert im gematchten Normalpersonenkollektiv zwischen 0,6997 und 0,8837 bei einem Mittelwert von 0,7939 (\pm 0,0412). Diese Differenz ist mit $p < 0,001$ hochsignifikant.

In der Subgruppe der pHSP-Patienten lag der Mittelwert bei 0,7559 (\pm 0,0307, Range: von 0,6916 bis 0,8045) und war im Vergleich zum Kontrollkollektiv (Mittelwert: 0,7798 \pm 0,0386) signifikant vermindert ($p = 0,033$).

Die BPF der cHSP-Patienten war mit einem Mittelwert von 0,7260 (\pm 0,0417, Range: von 0,6562 bis 0,7795) ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,001$) reduziert im Vergleich zum Kontrollkollektiv (0,8010 \pm 0,0202). Der höhere Wert in diesem Kontrollkollektiv im Vergleich zur pHSP-Kontrollgruppe kann durch das geringere Durchschnittsalter erklärt werden. Der Vergleich der beiden Patientengruppen pHSP und cHSP ergab mit $p = 0,056$ keine signifikanten Differenzen.

Die BPF-Werte zeigten weder für das Gesamtkollektiv noch für eine der beiden Subgruppen signifikante Korrelationen zum Geschlecht. Im Patientenkollektiv pHSP war eine signifikante Korrelation zwischen BPF und Alter mit $p = 0,006$ nachweisbar, während für die cHSP-Patienten bei dieser Gegenüberstellung keine signifikante Korrelation ($p = 0,184$) feststellbar war.

Tabelle 24: BPF-Werte der Patienten und Kontrollkollektive:

<u>Patientenkollektiv:</u>	<u>Gesamt</u>	<u>pHSP</u>	<u>cHSP</u>
<u>BPF:</u>	0,7450 (\pm 0,0374)	0,7559 (\pm 0,0307)	0,7260 (\pm 0,0417)
<u>BPF der Kontrollgruppe:</u>	0,7939 (\pm 0,0412)	0,7798 (\pm 0,0386)	0,8010 (\pm 0,0202)
<u>p-Wert:</u>	<0,001*	0,033*	<0,001*

BPF: Parenchymfraktion des Gehirns; pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen; cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen; Signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet

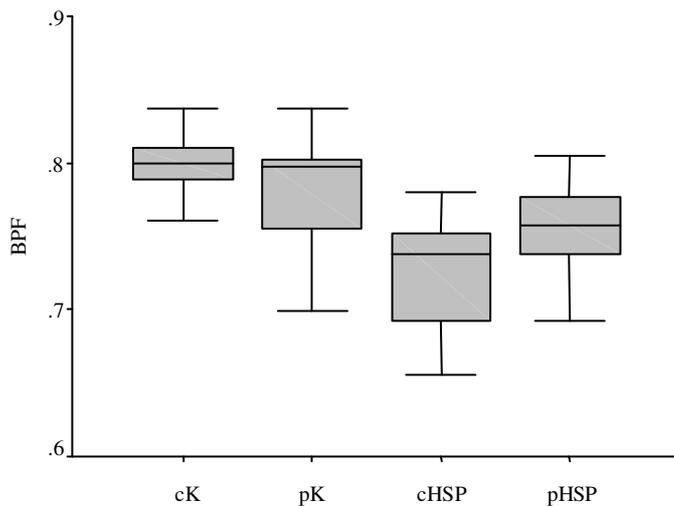


Abb. 15: Darstellung der BPF-Werte (Parenchymalfraction des Gehirns) der beiden Subgruppen pHSP (unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen) und cHSP (komplizierte hereditäre spastische Paraparesen) und der jeweiligen Kontrollkollektive; pK: Kontrollkollektiv der pHSP-Patienten; cK: Kontrollkollektiv der cHSP-Patienten. Darstellung der Mediane mit den Quartilen Q_1 und Q_3 sowie den oberen und unteren Maximalwerten.

3.4.1.4.2. Relative Volumina von GM und WM

Im Gesamtkollektiv der HSP-Patienten zeigten sich sowohl für die Graue Substanz als auch für die Weiße Substanz hochsignifikante Differenzen zum Gesamtkontrollkollektiv (alle Werte s. Tabellen 25, 26). Dabei lag die GMF der Patienten bei $0,4572 (\pm 0,0271)$ und die der Kontrollgruppe bei $0,4826 (\pm 0,0358; p = 0,001)$. Der Mittelwert der WMF betrug im Patientenkollektiv $0,2878 (\pm 0,0255)$ und im Kontrollkollektiv $0,3055 (\pm 0,0143; p = 0,002)$.

Der Vergleich der Subgruppe der pHSP-Patienten mit dem entsprechenden Kontrollkollektiv ergab für die GMF (pHSP: $0,4566 \pm 0,0248$; Kontrollen: $0,4732 \pm 0,0366; p = 0,096$) keine signifikanten Differenzen und für die WMF (pHSP: $0,2993 \pm 0,0139$; Kontrollen: $0,3079 \pm 0,0117; p = 0,049$) lediglich eine grenzwertige signifikante Differenz.

Das Patientenkollektiv cHSP zeigte dagegen hochsignifikante Veränderungen für beide Fraktionen. Der Mittelwert der GMF lag bei $0,4582 (\pm 0,0317)$ im Vergleich zu einer GMF von $0,4973 (\pm 0,0144; p < 0,001)$ der Kontrollgruppe, die WMF betrug $0,2677 (\pm 0,0291)$ im Patientenkollektiv cHSP und $0,3043 (\pm 0,0154; p < 0,001)$ in der Kontrollgruppe. Bei der Gegenüberstellung der beiden Patientensubgruppen pHSP und cHSP konnten nur für

die WMF hochsignifikante Differenzen nachgewiesen werden ($p < 0,001$), die Unterschiede der GMF waren dagegen nicht signifikant ($p = 0,726$).

Für beide Patientengruppen konnten signifikante Korrelationen zwischen der GMF und dem Alter nachgewiesen werden (pHSP: $p = 0,002$; cHSP: $p = 0,035$), während der Vergleich der WMF mit dem Alter in keiner der beiden Patientenkollektive einen signifikanten Zusammenhang ergab (pHSP: $p = 0,235$; cHSP: $p = 0,837$).

Tabelle 25: GMF der Patienten und Kontrollkollektive:

<u>Patientenkollektiv:</u>	<u>Gesamt</u>	<u>pHSP</u>	<u>cHSP</u>
<u>GMF:</u>	0,4572 ($\pm 0,0271$)	0,4566 ($\pm 0,0248$)	0,4582 ($\pm 0,0317$)
<u>GMF der Kontrollgruppe:</u>	0,4826 ($\pm 0,0358$)	0,4732 ($\pm 0,0366$)	0,4973 ($\pm 0,0144$)
<u>p-Wert</u>	0,001*	0,096	<0,001*

Signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet; GMF: Anteil an Grauer Substanz; pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen; cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen

Tabelle 26: WMF der Patienten und Kontrollkollektive:

<u>Patientenkollektiv:</u>	<u>Gesamt</u>	<u>pHSP</u>	<u>cHSP</u>
<u>WMF:</u>	0,2878 ($\pm 0,0255$)	0,2993 ($\pm 0,0139$)	0,2677 ($\pm 0,0291$)
<u>WMF der Kontrollgruppe:</u>	0,3055 ($\pm 0,0143$)	0,3079 ($\pm 0,0117$)	0,3043 ($\pm 0,0154$)
<u>p-Wert</u>	0,002*	0,049*	<0,001*

Signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet; WMF: Anteil an Weißer Substanz; pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen; cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen

3.4.1.4.3. Altersabhängige Reduktion der BPF

Die BPF zeigte sowohl im HSP-Patientenkollektiv als auch in der Kontrollgruppe eine altersabhängige Abnahme, wobei der Regressionskoeffizient des Gesamtkollektivs der Patienten mit $p = 0,695$ (Reduktion um 0,0002 Punkte pro Jahr) nicht signifikant war (s. Tabelle 27). In der Kontrollgruppe war dagegen mit einer Abnahme um 0,0015 Punkte pro Jahr und $p < 0,001$ eine hochsignifikante BPF-Abnahme nachweisbar (Abb. 16).

Im Kollektiv der pHSP-Patienten lag eine signifikante altersabhängige Abnahme der BPF um 0,0022 Punkte ($p = 0,002$) vor, die vergleichbar war mit der des entsprechenden Kontrollkollektivs, in der die BPF ebenfalls signifikant mit dem Alter um 0,0018 Punkte im Jahr abnahm ($p = 0,003$; s. Abb. 17).

Die Analyse der BPF der cHSP-Patienten ergab dagegen eine nicht-signifikante altersabhängige Reduktion um 0,0009 Punkte ($p = 0,221$). Ähnliches zeigte sich auch im entsprechenden Normalpersonenkollektiv. Hier wies die BPF mit $p = 0,777$ ebenfalls keine signifikante Abnahme (0,0002 Punkte) auf (s. Abb. 18).

Im Vergleich der Regressionskurven (ANOVA) waren für alle Patientenkollektive signifikante Differenzen zu den jeweiligen Kontrollgruppen nachweisbar (Gesamtkollektiv: $p < 0,001$; pHSP: $p = 0,005$; cHSP: $p < 0,001$; s. Tabelle 30). Zudem zeigten die beiden Patientenkollektive pHSP und cHSP signifikante Unterschiede ($p = 0,002$).

Tabelle 27: Abnahme der BPF pro Jahr:

	<u>HSP gesamt</u>	<u>Kontrollen gesamt</u>	<u>pHSP-Patienten</u>	<u>PHSP-Kontrollen</u>	<u>cHSP-Patienten</u>	<u>cHSP-Kontrollen</u>
<u>Abnahme*</u>	0,0002	0,0015	0,0022	0,0018	0,0009	0,0002
<u>p-Wert</u>	0,695	< 0,001*	0,002*	0,003*	0,221	0,777

* BPF-Abnahme angegeben in Punkte pro Jahr; signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet; BPF: Parenchymalfraktion des Gehirns; HSP: hereditäre spastische Paraparesen; pHSP: unkomplizierte HSP; cHSP: komplizierte HSP

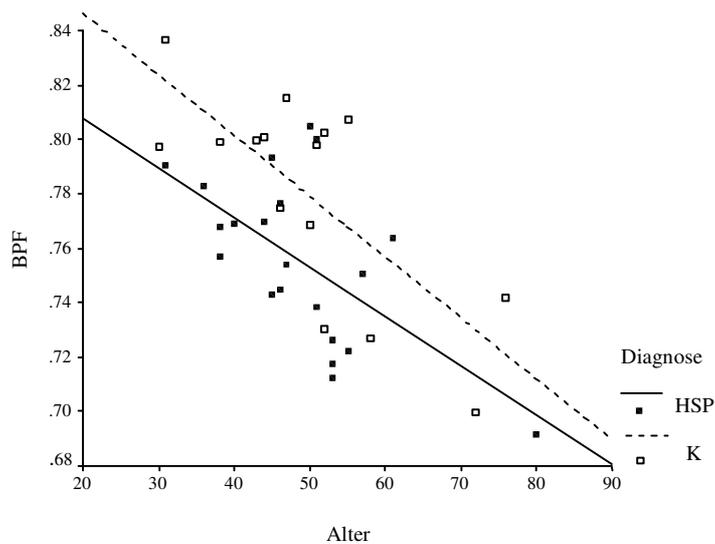


Abb. 16: Darstellung der altersabhängigen Abnahme der BPF (Parenchymalfraktion des Gehirns) im Gesamtkollektiv; HSP: hereditäre spastische Paraparesen; K: Kontrollen.

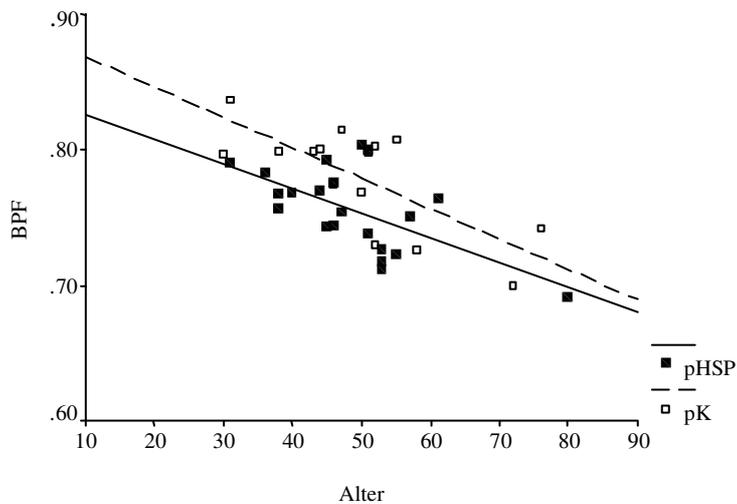


Abb. 17: Darstellung der altersabhängigen Abnahme der BPF (Parenchymalfraktion des Gehirns) im pHSP-Kollektiv (unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen) und im entsprechenden Kontrollkollektiv (pK)

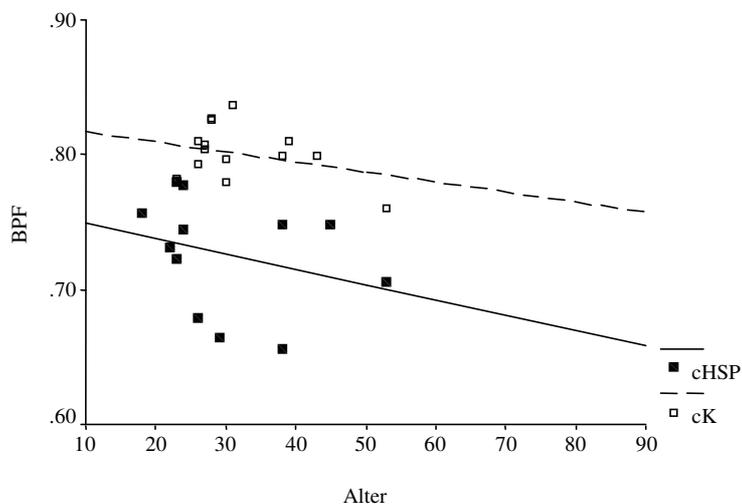


Abb. 18: Darstellung der altersabhängigen Abnahme der BPF (Parenchymalfraktion des Gehirns) im cHSP-Kollektiv (komplizierte hereditäre spastische Paraparesen) und im entsprechenden Kontrollkollektiv (cK)

3.4.1.4.4. Altersabhängige Abnahme der GMF und WMF

Die GMF zeigte sowohl im Gesamtkollektiv der HSP-Patienten als auch im Gesamtkontrollkollektiv eine signifikante Abnahme in Korrelation zum Alter. Diese Abnahme war im gesunden Kontrollkollektiv (0,0016 Punkte pro Jahr) etwas deutlicher ausgeprägt als in der Patientengruppe (0,0009 Punkte; alle Werte der GMF s. Tabelle 28).

Ähnliches konnte für die Subgruppe der pHSP-Patienten und die entsprechende Kontrollgruppe nachgewiesen werden, in denen die GMF ebenfalls jeweils signifikant mit zunehmendem Alter abnahm (pHSP: 0,0016 Punkte, $p=0,001$; Kontrollen: 0,0021 Punkte, $p=0,002$). Dagegen zeigte die GMF weder im cHSP-Patientenkollektiv (0,0014 Punkte, $p=0,125$) noch in der entsprechenden Kontrollgruppe (0,0005 Punkte, $p=0,292$) eine signifikante altersabhängige Reduktion.

Die Auswertungen der WMF ergaben für das Gesamtkontrollkollektiv einen geringfügigen altersabhängigen Anstieg um 0,00003 Punkte pro Jahr, der jedoch mit $p=0,833$ nicht signifikant war. Im Gesamtkollektiv der HSP-Patienten zeigte sich ebenfalls eine relative Zunahme um 0,0007 Punkte pro Jahr, die mit $p = 0,025$ signifikant war (alle Werte der WMF s. Tabelle 29). Diese signifikante Zunahme konnte jedoch in keiner der Subgruppen, weder in einer der beiden Patientenkollektive noch in den Kontrollgruppen, nachgewiesen werden.

Im Vergleich der Regressionskurven waren für das Gesamtkollektiv sowohl für die GMF als auch für die WMF signifikante Differenzen nachweisbar (GMF: $p = 0,002$; WMF: $p = 0,042$, s. Tabelle 30). In der Subgruppe pHSP zeigten sich dagegen lediglich für die GMF mit $p = 0,015$ signifikante Unterschiede. Der Vergleich der cHSP-Patienten mit dem entsprechenden Kontrollkollektiv ergab für beide Fraktionen signifikante Differenzen (GMF: $p<0,001$; WMF: $p=0,001$). Ebenso fanden sich im Vergleich der beiden Patientengruppen pHSP und cHSP signifikante Unterschiede (GMF: $p=0,002$; WMF: $p=0,001$).

Tabelle 28: Abnahme der GMF pro Jahr:

	<u>HSP gesamt</u>	<u>Kontrollen gesamt</u>	<u>pHSP- Patienten</u>	<u>pHSP- Kontrollen</u>	<u>cHSP- Patienten</u>	<u>cHSP- Kontrollen</u>
<u>Abnahme</u> ⁽¹⁾	0,0009	0,0016	0,0016	0,0021	0,0014	0,0005
<u>p-Wert</u>	0,006*	< 0,001*	0,001*	0,002*	0,125	0,292

(1) GMF-Abnahme angegeben in Punkte pro Jahr; signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet; GMF: Anteil an Grauer Substanz; HSP: hereditäre spastische Paraparesen, pHSP: unkomplizierte HSP; cHSP: komplizierte HSP

Tabelle 29: Zunahme der WMF pro Jahr:

	<u>HSP gesamt</u>	<u>Kontrollen gesamt</u>	<u>pHSP- Patienten</u>	<u>PHSP- Kontrollen</u>	<u>cHSP- Patienten</u>	<u>CHSP- Kontrollen</u>
<u>Abnahme</u> ⁽²⁾	0,0007	0,00003	- 0,000177	-0,000061	0,000246	-0,000345
<u>p-Wert</u>	0,025*	0,833	0,565	0,813	0,777	0,539

(2) WMF-Abnahme angegeben in Punkte pro Jahr; signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet; WMF: Anteil an Weißer Substanz; HSP: hereditäre spastische Paraparesen, pHSP: unkomplizierte HSP; cHSP: komplizierte HSP

Tabelle 30: Vergleich der Regressionskurven:

	<u>BPF</u>	<u>GMF</u>	<u>WMF</u>
<u>HSP gesamt vs. K.</u>	p < 0,001*	p = 0,002*	p = 0,042*
<u>pHSP vs. pK</u>	p = 0,005*	p = 0,015*	n.s.
<u>cHSP vs. cK</u>	p < 0,001*	p < 0,001*	p = 0,001*
<u>pHSP vs. cHSP</u>	p = 0,002*	p = 0,002*	p = 0,001*

n.s.: nicht signifikant; signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet.

HSP: hereditäre spastische Paraparesen; K.: Kontrollkollektiv; pHSP: unkomplizierte HSP; pK: Kontrollkollektiv der pHSP-Patienten; cHSP: komplizierte HSP; cK: Kontrollkollektiv der cHSP-Patienten; BPF: Parenchymalfraktion des Gehirns; GMF: Anteil an Grauer Substanz; WMF: Anteil an Weißer Substanz

3.4.2. Spinale MRT-Untersuchung

Bei der visuellen Analyse der T₁- und T₂- gewichteten MRT-Bilder beider Patientenkollektive fanden sich keine hypo- oder hyperintensiven Signale entlang des gesamten kortikospinalen Trakts. Die Messungen des Rückenmarksdurchmessers auf Höhe des zweiten Halswirbelkörpers (HWK 2) sowie des vierten Brustwirbelkörpers (BWK 4) ergaben im Vergleich der Patientenkollektive mit den jeweiligen Kontrollgruppen für alle Patientenkollektive signifikante Differenzen (alle Werte s. Tabelle 31). Der mittlere Rückenmarksdurchmesser im Gesamtkollektiv der HSP-Patienten betrug auf Höhe HWK 2 7,70 (± 0,7944) cm und auf Höhe BWK 4 6,17 (± 0,8339) cm und war mit p < 0,001 auf Höhe beider Segmente hochsignifikant vermindert im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Im Patientenkollektiv pHSP konnte ebenfalls ein signifikant vermindertes Rückenmarksdurchmesser auf beiden gemessenen Höhen nachgewiesen werden (HWK 2: p=0,002; BWK 4: p=0,033), der im Cervikalmark 7,75 (± 0,7164) cm und im Thorakalmark 6,15 (± 0,8127) cm betrug. Im Patientenkollektiv cHSP fanden sich Rückenmarksdurchmesser von 7,6 (± 0,9661) cm auf Höhe HWK 2 und von 6,20 (± 0,9189) cm auf Höhe BWK 4, die beide mit p = 0,025 (HWK 2) und p = 0,007 (BWK 4) signifikant reduziert waren. Die Rückenmarksdurchmesser der beiden Patientenkollektive

zeigten im Vergleich keine signifikanten Differenzen (HWK 2: $p=0,822$; BWK 4: $p=0,943$).

Die Rückenmarksdurchmesser korrelierten in keinem der Patientenkollektive signifikant mit dem Alter, dem Manifestationsalter oder der Krankheitsdauer.

Tabelle 31: Rückenmarksdurchmesser der verschiedenen Patientenkollektive:

	<u>HSP gesamt</u>	<u>pHSP</u>	<u>CHSP</u>
<u>RM-Durchmesser HWK2</u>	7,70 ($\pm 0,7944$)	7,75 ($\pm 0,7164$)	7,60 ($\pm 0,9661$)
<u>p-Wert HWK2</u> ⁽³⁾	< 0,001*	0,002*	0,025*
<u>RM-Durchmesser BWK4</u>	6,17 ($\pm 0,8339$)	6,15 ($\pm 0,8127$)	6,20 ($\pm 0,9189$)
<u>p-Wert BWK4</u> ⁽³⁾	< 0,001*	0,033*	0,007*

Durchmesser angegeben in cm, ⁽³⁾ p-Werte geben Signifikanz an im Vergleich zum jeweiligen Kontrollkollektiv; signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet.

HSP: hereditäre spastische Paraparesen; pHSP: unkomplizierte HSP; cHSP: komplizierte HSP; RM: Rückenmark; HWK: Halswirbelkörper; BWK: Brustwirbelkörper.

3.5.) Neuropsychologische Untersuchungen

Die neuropsychologischen Untersuchungen ergaben für das Kollektiv der pHSP-Patienten keine signifikanten Defizite im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Lediglich zwei Untertests der Domänen Arbeitsgedächtnis (WMS-R: Blockspanne) und episodisches Gedächtnis (MVGT: Trial (Tr.) 1) zeigten mit $p=0,087$ und $p=0,063$ auffällige, aber keine signifikanten Differenzen. Im Gegensatz dazu konnten im Kollektiv der cHSP-Patienten für alle untersuchten Domänen (Arbeitsgedächtnis: Blockspanne, Zahlenspanne; episodisches Gedächtnis: MVGT mit Tr. 1-5, SD-free, SD-cued, LD-free, LD-cued, Recognition; Aufmerksamkeit: SDMT; Exekutive Funktionen: CPM, COWAT; Demenz: MMST) signifikante Defizite nachgewiesen werden. Im Vergleich der beiden Patientensubgruppen pHSP und cHSP fanden sich ebenfalls für alle Domänen signifikante Beeinträchtigungen der cHSP-Patienten. Die Untersuchungsergebnisse sowie die jeweiligen Signifikanzwerte sind in den Tabellen 32 und 33 zusammengefasst.

3.5.1. Ergebnisse der Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses

Im Kollektiv der pHSP-Patienten waren die Ergebnisse der Untersuchungen Zahlen- und Blockspanne mit $p= 0,383$ (Zahlenspanne) und $p=0,087$ (Blockspanne) nicht signifikant verändert, zeigten jedoch für die Blockspanne auffällige Differenzen zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Im Kollektiv der cHSP-Patienten fanden sich dagegen mit $p<0,001$ (Zahlenspanne) und $p=0,002$ (Blockspanne) signifikante Beeinträchtigungen. Auch im Vergleich der beiden Patientengruppen konnten mit $p=0,001$ und $p=0,048$ signifikante Differenzen nachgewiesen werden.

3.5.2. Ergebnisse der Untersuchungen des episodischen Gedächtnisses

Auch der Münchner Verbale Gedächtnistest ergab für den Vergleich zwischen dem pHSP-Patientenkollektiv und der entsprechenden Kontrollgruppe keine signifikanten Differenzen. Es zeigten sich hier lediglich für den ersten Durchgang (Trial 1) mit $p=0,063$ auffällige Differenzen zwischen den beiden Gruppen, signifikante Unterschiede konnten jedoch weder für einen der fünf Untertests (Trial 1-5) noch für den weiteren Test festgestellt werden. Im Gegensatz dazu zeigten die cHSP-Patienten signifikante Defizite für alle untersuchten Parameter des MVGT im Vergleich zum entsprechenden Kontrollkollektiv. Im Vergleich der beiden Patientenkollektive fanden sich ebenfalls für alle Untertests des episodischen Gedächtnisses signifikante oder hochsignifikante Differenzen.

3.5.3. Ergebnisse der Untersuchung der Aufmerksamkeit

Der Symbol Digit Modalities Test ergab im Kollektiv der pHSP-Patienten keine signifikanten Differenzen zum Kontrollkollektiv. Sowohl der Vergleich des cHSP-Patientenkollektivs mit der Kontrollgruppe als auch eine Gegenüberstellung mit dem pHSP-Patientenkollektiv zeigten mit jeweils $p=0,001$ signifikante Defizite der cHSP-Patienten.

3.5.4. Ergebnisse der Untersuchungen der exekutiven Funktionen

Die Untertests Controlled Oral Word Association Test und Coloured Progressive Matrices, die zur Untersuchung der exekutiven Funktionen durchgeführt wurden, ergaben wie auch alle übrigen, bereits beschriebenen neuropsychologischen Untersuchungen keine signifikanten Differenzen zwischen dem Patientenkollektiv pHSP und dem entsprechenden Kontrollkollektiv, während für die cHSP-Patienten sowohl im Vergleich mit der Kontrollgruppe (COWAT: $p=0,001$, CPM: $p=0,001$) als auch in einer Gegenüberstellung mit dem Patientenkollektiv pHSP (COWAT: $p=0,003$; CPM: $p=0,001$) signifikante Defizite nachgewiesen werden konnten.

3.5.5. Ergebnisse des Demenz-Screenings

Das Patientenkollektiv pHSP zeigte auch hier keine signifikanten Beeinträchtigungen. Jedoch fanden sich auch bei diesem Untertest signifikante Defizite der cHSP-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,048$) und zum Patientenkollektiv pHSP ($p=0,010$).

Tabelle 32: Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen:

<u>Domäne</u>	<u>Test</u>	<u>pHSP-Patienten</u>	<u>pHSP-Kontrollen</u>	<u>cHSP-Patienten</u>	<u>cHSP-Kontrollen</u>
<u>Arbeitsgedächtnis:</u>	Zahlenspanne	12,95 (± 3,69)	14,05 (± 4,25)	7,71 (± 2,06)	13,89 (± 2,80)
	Blockspanne	14,95 (± 3,01)	16,85 (± 3,69)	12,14 (± 3,13)	20,63 (± 3,58)
<u>Episodisches Gedächtnis:</u> Tr.1-5	D	56,60 (± 12,36)	61,00 (± 11,58)	29,71 (± 7,30)	61,44 (± 6,42)
	SD-free	7,37 (± 2,29)	7,30 (± 2,00)	4,29 (± 1,60)	7,63 (± 1,19)
	SD-cued	12,26 (± 4,47)	13,40 (± 3,95)	4,86 (± 2,12)	13,88 (± 2,48)
	LD-free	13,26 (± 3,26)	14,00 (± 3,92)	6,29 (± 3,15)	13,63 (± 2,20)
	LD-cued	13,00 (± 3,74)	13,90 (± 3,82)	5,86 (± 2,12)	14,13 (± 2,10)
	RWR	13,42 (± 3,08)	14,30 (± 3,76)	6,57 (± 1,90)	14,38 (± 1,69)
	RWF	15,37 (± 1,12)	15,50 (± 1,79)	13,86 (± 0,69)	15,88 (± 0,35)
		1,21 (± 2,94)	0,40 (± 0,99)	4,71 (± 5,41)	0,25 (± 0,46)
<u>Aufmerksamkeit:</u>	SDMT	48,68 (± 10,47)	48,25 (± 14,63)	33,86 (± 8,69)	61,25 (± 13,79)
<u>Exekutive Funktionen:</u>	COWAT	25,79 (± 10,60)	27,85 (± 9,39)	13,00 (± 3,65)	28,00 (± 13,47)
	CPM	33,58 (± 3,36)	33,80 (± 3,71)	28,86 (± 3,24)	34,25 (± 1,49)
<u>Demenz:</u>	MMST	29,21 (± 1,13)	29,45 (± 1,23)	28,14 (± 0,90)	29,13 (± 0,99)

pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen; cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen; Tr.: Trial; D: Untertest „Dienstagsliste“; SD: Short delay; LD: long delay; RWR: richtig erkannte Begriffe; RWF: falsch erkannte Begriffe; SDMT: Symbol Digit Modalities Test, COWAT: Controlled Oral Word Association Test; CPM: Coloured Progressive Matrices; MMST: Mini Mental Status Test

Tabelle 33: Korrelationen der neuropsychologischen Untersuchungen:

	pHSP-Pat. vs. Kontrollen	CHSP-Pat. vs. Kontrollen	pHSP-Pat. vs cHSP-Pat.
Zahlenspanne	p = 0,383	p < 0,001*	p = 0,001*
Blockspanne	p = 0,087	p = 0,002*	p = 0,048*
Tr. 1	p = 0,063	p = 0,003*	p = 0,001*
Tr. 2	p = 0,195	p < 0,001*	p < 0,001*
Tr. 3	p = 0,269	p < 0,001*	p < 0,001*
Tr. 4	p = 0,452	p < 0,001*	p < 0,001*
Tr. 5	p = 0,599	p < 0,001*	p < 0,001*
D	p = 0,966	p = 0,002*	p = 0,005*
SD-free	p = 0,264	p < 0,001*	p < 0,001*
SD-cued	p = 0,196	p < 0,001*	p < 0,001*
LD-free	p = 0,504	p < 0,001*	p < 0,001*
LD-cued	p = 0,316	p < 0,001*	p < 0,001*
RWR	p = 0,251	p < 0,001*	p < 0,001*
RWF	p = 0,403	p = 0,001*	p = 0,002*
SDMT	p = 0,957	p = 0,001*	p = 0,001*
COWAT	p = 0,464	p = 0,001*	p = 0,003*
CPM	p = 0,428	p = 0,001*	p = 0,001*
MMST	p = 0,271	p = 0,048*	p = 0,010*

Signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet.

pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen; cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen; Pat.: Patienten; Tr.: Trial; D: Untertest „Dienstagsliste“; SD: Short delay; LD: long delay; RWR: richtig erkannte Begriffe; RWF: falsch erkannte Begriffe; SDMT: Symbol Digit Modalities Test, COWAT: Controlled Oral Word Association Test; CPM: Coloured Progressive Matrices; MMST: Mini Mental Status Test

3.5.6. Ergebnisse der Untersuchungen der Balkenfunktion

Die Untersuchungen der Balkenfunktion ergaben in keinem der untersuchten Kollektive, weder in einem Patientenkollektiv noch in einer der Kontrollgruppen, Hinweise auf ein callosales Diskonnektionssyndrom.

3.5.7. Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung der Kinder mittels HAWIK-III

Die beiden erkrankten Kinder erzielten im Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder einen Verbal-Intelligenzquotienten (IQ) von 95 bzw. 106, einen Handlungs-IQ von 112 bzw. 114 sowie einen Gesamt-IQ von 103 bzw. 111. Die untersuchten Kontrollen erreichten einen Verbal-IQ von 153 bzw. 111, einen Handlungs-IQ von 133 bzw. 125 und einen Gesamt-IQ von 144 bzw. 121. Diese Werte liegen alle im Durchschnitt und zeigen somit keine Hinweise auf neuropsychologische Defizite.

3.6. Korrelationen zwischen der Parenchymalfraktion des Gehirns einerseits und den Ergebnissen der neuropsychologischen Untersuchungen andererseits

Ein Vergleich zwischen den neuropsychologischen Ergebnissen und der berechneten Parenchymalfraktion des Gehirns ergab im Gesamtkollektiv der HSP-Patienten für einige Untertests signifikante Korrelationen. Dazu zählen die beiden Untertests zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses Zahlenspanne und Blockspanne, mehrere Subtests zur Kontrolle des episodischen Gedächtnisses (MVGT Tr. 1-5; SD-free, SD-cued, LD-free, LD-cued; RWF), die Untersuchung der Aufmerksamkeit mittels SDMT, ein Subtest zur Prüfung der exekutiven Funktionen (CPM) sowie das Demenzscreening mittels MMST (s. Abbildungen 19 - 22, Signifikanzwerte s. Tabelle 34). Im Patientenkollektiv pHSP konnte dagegen nur für die Ergebnisse des Demenzscreenings mit $p=0,046$ eine signifikante Korrelation zum BPF nachgewiesen werden. Die übrigen Untersuchungen ergaben keinen signifikanten Zusammenhang zur Parenchymalfraktion. Beim Vergleich des BPF mit den neuropsychologischen Ergebnissen im Patientenkollektiv cHSP fand sich ebenfalls für lediglich einen Untertest zur Untersuchung der exekutiven Funktionen, die CPM, mit $p=0,002$ eine signifikante Korrelation. Auch hier zeigten die weiteren neuropsychologischen Untersuchungen keinen signifikanten Zusammenhang zur BPF.

Tabelle 34: Korrelationen zwischen der BPF und den neuropsychologischen Untersuchungsergebnissen:

Test:	Gesamtpatientenkollektiv	Patientenkollektiv pHSP	Patientenkollektiv cHSP
Zahlenspanne	p = 0,030*	n.s.	n.s.
Blockspanne	p = 0,018*	n.s.	n.s.
MVGT: Tr. 1-5	p = 0,006*	n.s.	n.s.
D	n.s.	n.s.	n.s.
SD-free	p = 0,012*	n.s.	n.s.
SD-cued	p = 0,007*	n.s.	n.s.
LD-free	p = 0,015*	n.s.	n.s.
LD-cued	p = 0,027*	n.s.	n.s.
RWR	n.s.	n.s.	n.s.
RWF	p = 0,012*	n.s.	n.s.
SDMT	p = 0,001*	n.s.	n.s.
COWAT	n.s.	n.s.	n.s.
CPM	p = 0,005*	n.s.	p = 0,002*
MMST	p = 0,002*	p = 0,046*	n.s.

Signifikante Ergebnisse sind mit * gekennzeichnet; n.s.: nicht signifikant

pHSP: unkomplizierte hereditäre spastische Paraparesen; cHSP: komplizierte hereditäre spastische Paraparesen; Tr.: Trial; D: Untertest „Dienstagsliste“; SD: Short delay; LD: long delay; RWR: richtig erkannte Begriffe; RWF: falsch erkannte Begriffe; SDMT: Symbol Digit Modalities Test, COWAT: Controlled Oral Word Association Test; CPM: Coloured Progressive Matrices; MMST: Mini Mental Status Test

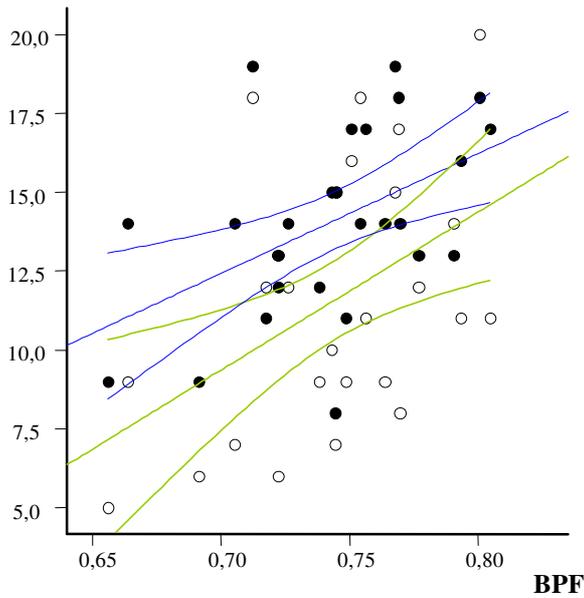


Abb. 19: Korrelationen zwischen der BPF (Parenchymalfraktion des Gehirns) und den Ergebnissen der Zahlenspanne und der Blockspanne für das Gesamtkollektiv der HSP-Patienten (hereditäre spastische Paraparesen);

- : Zahlenspanne; ○ : Blockspanne;
- : Anpassungslinie mit 95% Konfidenzintervall der Zahlenspanne;
- : Anpassungslinie mit 95% Konfidenzintervall der Blockspanne

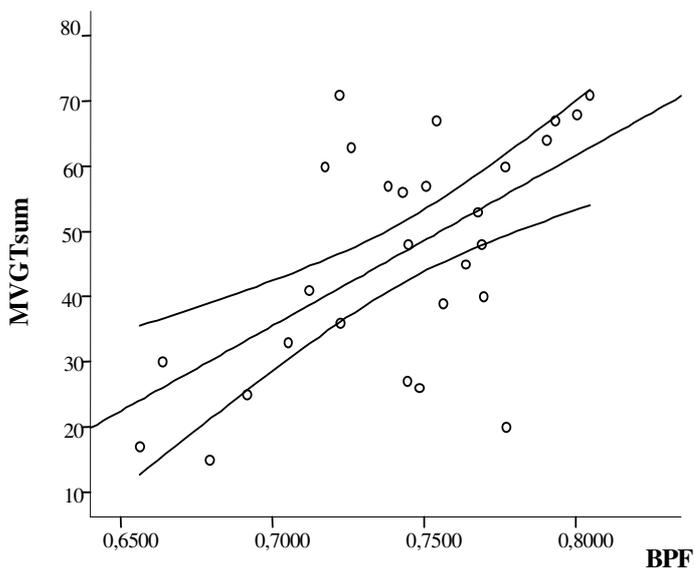


Abb. 20: Korrelationen zwischen der BPF (Parenchymalfraktion des Gehirns) und den Untersuchungsergebnissen der ersten fünf Durchgänge des MVGT (MVGT Tr.1-5 = Münchener Verbaler Gedächtnistest) mit Darstellung der 95%-Konfidenzintervalle für das Gesamtkollektiv der HSP-Patienten (hereditäre spastische Paraparesen).

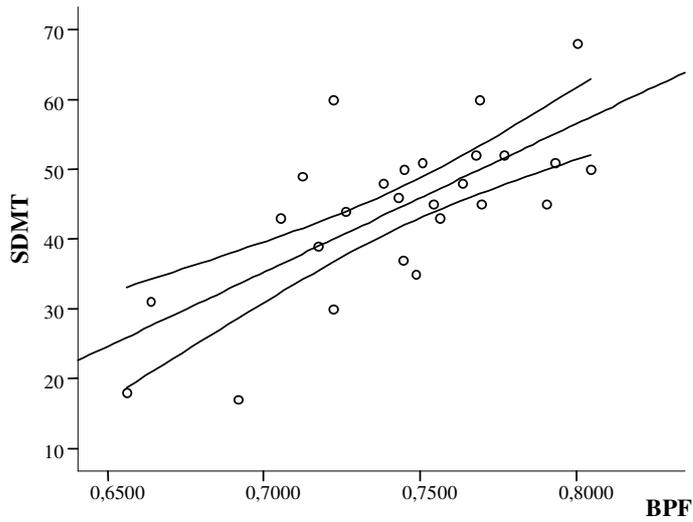


Abb. 21: Korrelation zwischen der BPF (Parenchymalfraktion des Gehirns) und den Untersuchungsergebnissen der Aufmerksamkeitskontrolle mittels SDMT (Symbol Digit Modalities Test) mit zusätzlicher Darstellung der 95% Konfidenzintervalle für das Gesamtkollektiv der HSP-Patienten (hereditäre spastische Paraparesen).

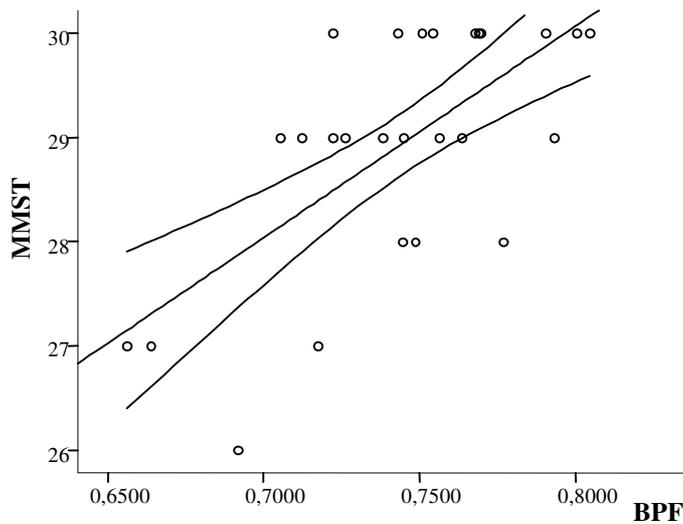


Abb. 22: Korrelation zwischen der BPF (Parenchymalfraktion des Gehirns) und der Ergebnisse des Demenz-Screenings mit zusätzlicher Darstellung der 95% Konfidenzintervalle für das Gesamtkollektiv der HSP-Patienten (hereditäre spastische Paraparesen).

4.) Diskussion

4.1.) Klinische Parameter

In der vorliegenden klinischen Studie zur Phänotypisierung des Krankheitsbildes der hereditären spastischen Paraparesen (HSP) wurden 24 Patienten mit einer unkomplizierten Form (pHSP) sowie 13 Patienten mit einer komplizierten Form (cHSP) standardisiert klinisch-neurologisch untersucht. Hierbei wies das Kollektiv der cHSP-Patienten sowohl bei Krankheitsmanifestation als auch zum Untersuchungszeitpunkt ein signifikant geringeres Alter auf als das pHSP-Patientenkollektiv. Es zeigten sich keine signifikanten Differenzen der Krankheitsdauer, wobei sich diese Tatsache durch die Konstellation eines jüngeren Patientenkollektivs der cHSP mit früherem Manifestationsalter erklären lässt.

In beiden Patientengruppen konnte jedoch eine große Variabilität des Manifestationsalters nachgewiesen werden, das im pHSP-Patientenkollektiv zwischen fünf und 60 Jahren und im cHSP-Patientenkollektiv zwischen zwei und 42 Jahren lag. Diese große Variabilität des Manifestationsalters wurde schon mehrfach in der Literatur beschrieben. So erkannte JK. Fink 2003, dass sich die spastischen Paraparesen in jedem Lebensalter, von der Kindheit bis ins hohe Alter manifestieren können [15]. Auch J. Finsterer definierte die HSP als eine Gruppe von Erkrankungen mit sehr variablem Beginn, wobei alle Altersabschnitte betroffen sein können, die Erstmanifestation jedoch meist vor dem 40. Lebensjahr liegt [17]. Diese ausgeprägte Variabilität des Manifestationsalters entspricht der Definition der HSP als eine Krankheitsgruppe mit großer klinischer und genetischer Heterogenität. Die klinische Heterogenität, die sich in bisherigen Definitionen insbesondere auf die Vielfalt der Symptome und der betroffenen Organsysteme bezog, spiegelt sich demnach auch im Manifestationsalter wider.

AE. Harding erkannte 1981 Korrelationen zwischen dem Erkrankungsalter und dem Krankheitsbild und versuchte, diese Tatsache als Hauptkriterium einer Klassifikation der HSP zu nutzen. Sie beschrieb zwei Gruppen der HSP, abhängig von einem Manifestationsalter vor oder nach dem 35. Lebensjahr. Dabei dominierte bei den HSP mit frühem Krankheitsbeginn die spastische Muskeltonuserhöhung gegenüber der Muskelschwäche, während das Krankheitsbild der HSP mit späterer Manifestation insbesondere durch die Muskelparese geprägt war und meist zu schwereren Krankheitsbildern führte [22]. Diese Klassifikation berücksichtigte allerdings lediglich die unkomplizierten Formen der HSP und bezog die cHSP nicht mit ein.

Darüber hinaus wurden in verschiedenen Studien Korrelationen zwischen den genetischen Klassen einerseits und dem Manifestationsalter andererseits gesehen. So beschrieben E. Eymard-Pierre und Mitarbeiter Patienten mit HSP und einer nachgewiesenen Mutation im Alsin-Gen, die alle bereits in früher Kindheit erkrankten [13]. Ob dieses Krankheitsbild heute noch zu den HSP gerechnet werden kann, ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Auch C. Tallaksen und Mitarbeiter konnten Korrelationen zwischen dem Manifestationsalter einerseits und der Genlokalisierung andererseits nachweisen. Sie zeigten in einer Studie mit pHSP-Patienten, dass sich die SPG 3- und die SPG 12-HSP sehr früh manifestierten, während die SPG 13-HSP mit einem späten Erkrankungsalter assoziiert waren. Die HSP mit Spastinmutationen (SPG 4) wiesen dagegen ein Durchschnittsmanifestationsalter von 29 Jahren auf mit einer sehr großen Spannweite, beginnend in den ersten Lebensjahren bis ins 74. Lebensjahr [57]. Neben den Korrelationen zwischen Manifestationsalter und Genlokalisierungen wurde vereinzelt auch untersucht, inwieweit Zusammenhänge zwischen dem Erkrankungsalter einerseits sowie der Art der Mutation andererseits bestehen. P. Hedera und Mitarbeiter beschrieben eine afroamerikanische Familie mit HSP durch Missense-Mutationen, in der jedes erkrankte Familienmitglied bereits in der Kindheit Symptome zeigte und nie ohne Zehenspitzen- oder Scherengang zu gehen erlernte [26]. Ähnliches wurde über eine italienische Familie mit Missense-Mutationen im Exon 12 berichtet [10]. Auch AG. Yip und Mitarbeiter untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Manifestationsalter einerseits sowie der Art der Mutation bei den Spastin-assoziierten HSP andererseits. Dabei zeigte sich lediglich eine geringgradig frühere Manifestation der HSP mit Missense-Mutationen im Vergleich zu den HSP, die durch alle weiteren Mutationen bedingt waren, wobei sich die jeweiligen Standardabweichungen weit überlappten und die Differenz keine statistische Signifikanz aufwies [71]. Auch der bereits erwähnte frühe Krankheitsbeginn der SPG 3-HSP lässt sich nicht zweifelsfrei und für alle Patienten mit diesen Mutationen festhalten, da in der Literatur auch Patienten mit SPG 3-HSP und später Krankheitsmanifestation beschrieben wurden [16]. Zudem zeigt die häufigste Form der HSP, die SPG 4, eine sehr ausgeprägte Variabilität im Manifestationsalter und eine große Spannweite, so dass eine Klassifikation der HSP basierend auf einer Korrelation zwischen genetischen Klassen und Erkrankungsalter nicht sinnvoll erscheint [6,15,16]. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie das Manifestationsalter lediglich in Abhängigkeit der beiden großen Subgruppen pHSP und cHSP untersucht, wobei das cHSP-Patientenkollektiv ein signifikant geringeres Manifestationsalter aufwies. Dies entspricht der häufig

beschriebenen Definition der cHSP, die diese als schneller progredienten Subtyp mit meist deutlicher beeinträchtigten motorischen Fähigkeiten und einem komplexeren Krankheitsbild im Vergleich zur Krankheitsvariante der pHSP charakterisiert [15,22]. Das signifikant höhere Manifestationsalter der pHSP-Patienten lässt andererseits jedoch auch an eine Tatsache denken, die bereits Anfang des 20. Jahrhunderts von A. Strümpell beschrieben wurde: Er charakterisierte insbesondere die pHSP als ein Krankheitsbild, das häufig unbemerkt mit sehr wenig ausgeprägten Symptomen beginnt und eine sehr langsame Progredienz zeigt, so dass der anamnestisch erhobene Krankheitsbeginn nicht immer mit der eigentlichen Krankheitsmanifestation übereinstimmt [55]. Somit ergibt sich für die Differenz im Manifestationsalter der beiden hier untersuchten Patientenkollektive die Frage, ob dieser Unterschied eventuell durch die subjektive Einschätzung der Patienten mitbedingt ist. Dennoch lässt sich festhalten, dass die Patienten mit cHSP in der Regel früher erkranken und das Manifestationsalter der Patienten mit pHSP eine ausgeprägte Variabilität und einen sehr große Spannweite aufweist, so dass eine weitere Klassifikation in Abhängigkeit des Manifestationsalters nicht möglich erscheint.

Auch die anamnestische Erhebung der Erstsymptome ergab keine Auffälligkeiten, die als Grundlage einer Phänotypisierung dienen könnten. In beiden Patientenkollektiven wurden am häufigsten eine Gangstörung sowie eine Spastik der unteren Extremitäten, entsprechend der Leitsymptome generell, als Erstsymptome angegeben. Lediglich vereinzelt wurde über extrapyramidale motorische Symptome wie Tremor oder Muskelkrämpfe sowie über nicht-motorische Symptome wie Sensibilitätsstörungen an den unteren Extremitäten und Blasen- und Mastdarmdysfunktionen als Manifestationssymptome in beiden Patientenkollektiven berichtet. Zudem lag bei einem Patienten mit cHSP bereits bei Manifestation eine mentale Retardierung vor. Auch in der Literatur werden die Spastik der unteren Extremitäten und Gangstörungen als häufigste Erstsymptome bei beiden Subtypen der HSP beschrieben [8,13-17,22,26,27,38,55]. Insbesondere Patienten mit pHSP zeigten meist diese Symptome bei Manifestation, während gelegentlich cHSP-Varianten mit zusätzlichen Erstsymptomen beschrieben werden. So wiesen beispielsweise Patienten mit cHSP, die von SC. Blumen und Mitarbeiter untersucht wurden, bereits bei Geburt dermatologische Symptome wie diffuse Haut- und Haarpigmentierungsstörungen auf [5]. Auch JE. Nielsen und Mitarbeiter berichteten über eine Familie mit cHSP, deren Mitglieder bereits bei Manifestation unter anderem an Migräne, Epilepsie oder Dysarthrie litten [44]. Diese nicht-motorischen Symptome wurden von keinem unserer cHSP-Patienten als Erstsymptome angegeben,

lediglich ein Patient zeigte bei Manifestation eine mentale Retardierung und somit eine Affektion des extramotorischen Systems, die nicht als Bestandteil des gemeinsamen Symptomenkomplexes aus spastischer Paraparese, Sensibilitätsstörungen sowie Blasen- und Mastdarmdysfunktionen der beiden Subtypen anzusehen ist. Auch dies stützt die Definition der cHSP nach CJ. McDermott und Mitarbeiter als eine Krankheitsgruppe, bei der die spastische Paraparese nicht als Leitsymptom gilt, sondern als Komponente eines deutlich komplexeren Krankheitsbildes [38].

Im Krankheitsbild der pHSP stellt die spastische Paraparese dagegen das bedeutendste Krankheitsmerkmal dar, wobei dies, gemäß der Definition der HSP, als Ausdruck der Affektion des zentralen Motoneurons zu werten ist [4,7,8,15,17,38,53,55,69]. Auch in der vorliegenden Studie konnte eine spastische Paraparese bei allen erwachsenen pHSP-Patienten (100%) nachgewiesen werden. Zudem zeigten sich bei allen untersuchten pHSP-Patienten eine Hyperreflexie der unteren Extremitäten und ein positives Babinski-Zeichen (91,7% bilateral, 8,3% unilateral) und somit typische Zeichen einer Affektion des zentralen Motoneurons. Diese Befunde waren jedoch lediglich an den unteren Extremitäten so ausgeprägt vorhanden, die oberen Extremitäten waren dagegen deutlich seltener mitbetroffen: Lediglich sieben Patienten mit pHSP (29,2%) wiesen an den OE einen erhöhten Muskeltonus auf, und bei zehn Patienten (41,7%) zeigte sich eine Hyperreflexie. Diese Differenzen zwischen unteren und oberen Extremitäten wurden bereits 1993 von AE. Harding beschrieben, wobei sie eine axonale Degeneration als pathologisches Korrelat beider Subtypen annahm, die insbesondere die längsten Fasern des Rückenmarks betrifft [23]. Heute gibt es Hinweise, dass den HSP eventuell ein „dying-back“-Mechanismus der längsten Fasern des ZNS zugrunde liegt [38]. Die in dieser Studie erhobenen Befunde einer deutlich ausgeprägteren Symptomatik an den UE im Vergleich zu den OE deuten zudem auf eine Affektion der längsten Nervenfasern des ZNS hin, wozu neben der Pyramidenbahn auch der Fasciculus gracilis des Hinterstrangs zu zählen ist. Eine Affektion dieser Bahn führt zu einer Pallhypästhesie der unteren Extremitäten, die in unserem pHSP-Patientenkollektiv entsprechend bei 17 Patienten (70,8%) vorhanden war, während lediglich 2 Patienten (8,3%) eine Pallhypästhesie an den OE aufwiesen. Auch die Sensibilitätsstörungen im Sinne einer Hypästhesie der UE, die bei drei pHSP-Patienten (12,5%) vorhanden waren, lassen sich im Rahmen dieser Hypothese erklären.

Als weitere typische Symptome der pHSP werden in der Literatur Blasenfunktionsstörungen beschrieben, die insbesondere in Form eines imperativen Harndranges, einer Dranginkontinenz oder einer Pollakisurie auftreten, sowie in seltenen

Fällen Mastdarmdysfunktionen [17]. In der vorliegenden Studie bestanden bei 14 pHSP-Patienten (58,3%) Blasenfunktionsstörungen. Die als eher selten vorbeschriebenen Mastdarmfunktionsstörungen traten in unserem pHSP-Patientenkollektiv bei immerhin drei Patienten (12,5%) auf, wobei diese Patienten alle zusätzlich an Blasenfunktionsstörungen litten. Es zeigte sich hier keine Korrelation zwischen dem Auftreten dieser autonomen Funktionsstörungen einerseits und der Krankheitsdauer andererseits, so dass diese Symptome nicht mit einem fortgeschrittenen Krankheitsbild assoziiert waren. Hier stellt sich die Frage, ob in diesen Fällen eventuell eine Krankheitsvariante der pHSP vorliegt, die schon früh im Krankheitsverlauf mit vegetativen Funktionsstörungen wie Blasen- und insbesondere Mastdarmdysfunktionen einhergeht. Die weiteren Untersuchungen dieser Studie gaben keinen Anlass zu dieser Annahme, dennoch sind in diesem Zusammenhang weitere Untersuchungen von Nöten, um das Auftreten dieser Symptome besser zu verstehen.

Die klinischen Untersuchungen der Hirnnerven ergaben im Kollektiv der pHSP-Patienten lediglich Auffälligkeiten im Bereich der Okulomotorik im Sinne von sakkadierter Blickfolge, Blickrichtungsnystagmus sowie erschwertem Aufblick. Die Fazialisparesen, die bei zwei pHSP-Patienten diagnostiziert wurden, wurden als nicht der HSP zugehörig gewertet, sondern bei einem Patienten als eine klassische idiopathische Fazialisparese und bei dem zweiten als Residualzustand nach einer Poliomyelitiserkrankung im Kindesalter angesehen. Der weitgehend normgerechte Hirnnervenstatus wurde so auch in anderen klinischen Studien erhoben [7]. Ebenso wurde das Auftreten von trophischen Störungen im Sinne von Hautverfärbungen, Nagel- und Wachstumsstörungen [5] sowie Koordinationsstörungen [17] bereits in früheren Studien erkannt. Es wurden somit in den klinischen Untersuchungen unseres pHSP-Patientenkollektivs keine noch nicht vorbeschriebenen Symptome gesehen, die für eine Affektion extrapyramidal-motorischer oder nicht-motorischer Systeme sprächen, somit ergab sich keine unmittelbar folgende neue Phänotypisierung.

Die klinischen Untersuchungen der cHSP-Patienten zeigten ebenfalls die typischen Befunde einer Affektion des zentralen Motoneurons, wobei an den UE bei neun Patienten (69,2%) eine spastische Muskeltonuserhöhung, bei sieben Patienten (53,8%) eine Hyperreflexie sowie bei elf Patienten (84,6%) positive Pyramidenbahnzeichen vorlagen, während diese Symptomatik an den OE deutlich seltener vorhanden war. Auch dies entspricht den Definitionen der cHSP in der Literatur [7,8,15,17,22,38,53,54,69]. In der vorliegenden Studie zeigten sich diese Symptome im Kollektiv der cHSP-Patienten

dennoch seltener als im pHSP-Patientenkollektiv, was die Definition dieser Krankheitszeichen als wesentliche Komponente der cHSP, nicht aber als Hauptsymptom, stützt [38]. Dies hebt die Differenzen in den Krankheitsbildern der beiden Subtypen pHSP und cHSP bezüglich dieser Symptome noch deutlicher hervor und lässt vermuten, dass die beiden Krankheitsvarianten eventuell auf unterschiedlichen Ursachen basieren und der cHSP als pathologisches Korrelat nicht unbedingt lediglich eine Degeneration der längsten Nervenfasern des ZNS, wie sie bei der pHSP als Krankheitsursache angenommen wird, zugrunde liegt, da hier im Gegensatz zur pHSP viele extrapyramidal-motorische sowie nicht-motorische Symptome auftreten können, die im Folgenden diskutiert werden und durch eine Degeneration dieser Nervenfasern nicht erklärt werden können. Auch hier erscheinen weitere Untersuchungen zu den unterschiedlichen Krankheitsursachen beider Krankheitsvarianten erforderlich. Entsprechendes gilt für die Pallhypästhesie der UE, die sich bei sieben cHSP-Patienten (53,8%) und damit ebenfalls bei einem kleineren Prozentsatz als im pHSP-Patientenkollektiv nachweisen ließ. Die vegetativen Funktionsstörungen, die bei fünf cHSP-Patienten im Sinne von Blasenfunktionsstörungen vorlagen, während zwei cHSP-Patienten Mastdarmdysfunktionen angaben, zeigten ähnliche Auffälligkeiten wie im pHSP-Patientenkollektiv. Auch hier litten alle Patienten mit Mastdarmfunktionsstörungen an Blasendysfunktionen, ebenfalls waren keine Korrelationen mit der Krankheitsdauer nachweisbar. Es erscheinen in diesem Zusammenhang weitere Untersuchungen nötig, um das Auftreten dieser vegetativer Störungen bei beiden Krankheitsvarianten der HSP genauer einzuordnen.

Als häufigstes nicht-motorisches Symptom im Kollektiv der cHSP-Patienten fanden sich kognitive Beeinträchtigungen, die bei allen untersuchten Patienten entweder in Form von mentaler Retardierung oder im Sinne einer dementiellen Entwicklung bestanden. Diese Symptome werden auch in der Literatur als typisches Krankheitsmerkmal der cHSP beschrieben [8,22,38], jedoch wurde es bislang noch nicht als zentrales Symptom des Krankheitsbildes der cHSP gewertet. Die Tatsache, dass dieses Krankheitsmerkmal in der vorliegenden Studie bei allen untersuchten Patienten mit cHSP vorhanden war, spricht für eine besondere Bedeutung in der Definition der cHSP. Jedoch sollte man in diesem Zusammenhang bedenken, dass auch Patienten mit cHSP ohne kognitive Beeinträchtigungen in der Literatur beschrieben werden [16]. Um zu eruieren, inwiefern hier eine mentale Retardierung oder ein dementielles Syndrom vorliegt, wurden die Patienten neuropsychologisch untersucht. Eine Diskussion dieser Frage erfolgt im Zusammenhang mit der Diskussion der neuropsychologischen Ergebnisse (s.4.4).

Das untersuchte Patientenkollektiv der cHSP-Patienten wies weitere, schon vorbeschriebene Krankheitsmerkmale auf: Fußdeformitäten [17,46], Dysarthrie [17,64], zerebelläre Symptome [15,38,64], Kleinwuchs [46], Muskelatrophie [11,15,17,38,50], periphere Neuropathie [15,38,46], Tremor [17,55], eine Epilepsie mit generalisierten Anfällen [17,38,44,60], eine Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ sowie depressive Phasen [44] oder euphorische Stimmungslagen [4,56]. Zudem zeigte sich bei zwei cHSP-Patienten, zwei libanesischen Brüdern, ein Angiokeratom an den oberen Extremitäten. Dieses Krankheitsmerkmal wurde bisher noch nicht als Symptom der HSP beschrieben. Es handelt sich hierbei also um eine Erweiterung des Spektrums der beteiligten unterschiedlichen Organsysteme im Rahmen einer cHSP, deren Einordnung in die genotypische Systematik noch aussteht. Eine noch nicht vorbeschriebene Symptomkombination wies darüber hinaus ein türkisches Geschwisterpaar auf. Diese litten an einer mentalen Retardierung, Kleinhirnsymptomen, einem Zwergwuchs, einem Tremor, einer Dysarthrie, einer peripheren Neuropathie sowie einer Epilepsie mit generalisierten Anfällen. Dabei ist insbesondere die Kombination aus peripherer Neuropathie, zerebellären Symptomen sowie einer Epilepsie bemerkenswert, die so bislang noch nicht in der Literatur zu finden ist und von uns hier erstbeschrieben wurde [53].

4.2.) Elektrophysiologische Untersuchungen

Für manche elektrophysiologischen Untersuchungen der vorliegenden Studie, wie die Elektroneurographie oder die Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit mittels MEP-Ableitung, sind in der Literatur charakteristische Befunde für beide Krankheitsvarianten der HSP vorbeschrieben, während andere, wie die Untersuchungen der F-Wellen, bislang nur vereinzelt erwähnt werden. Demnach ergeben die elektroneurographischen Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit sowie der Amplitude der Aktionspotentiale an motorischen und sensiblen peripheren Nerven bei pHSP-Patienten in der Regel Normalbefunde [16,22,38,40], was sich auch durch die Definition der pHSP als Erkrankungsgruppe mit einer isolierten Affektion des zentralen Nervensystems erklären lässt. Eine Beteiligung der peripheren Nerven wurde bei diesem Subtyp bislang noch nicht nachgewiesen. Die vorbeschriebenen pathologischen MEP-Befunde mit verlängerten Latenzen sowie einer verminderten Amplitude bei pHSP-Patienten entsprechen den degenerativen Veränderungen der Pyramidenbahn, wobei hiervon entsprechend dem Krankheitsbild meist nur die unteren Extremitäten betroffen sind, während die Ableitungen an den oberen Extremitäten in der Regel keine oder lediglich geringgradige Pathologien zeigen [16,38,41].

In der vorliegenden Studie konnten in den elektroneurographischen Untersuchungen bei fast allen pHSP-Patienten Normalbefunde erhoben werden, bei einem Patienten wurde jedoch in der sensiblen ENG eine deutlich reduzierte Amplitude des Aktionspotentials sowie eine nur geringgradig reduzierte NLG gemessen. Diese Konstellation deutet auf eine axonale Ursache der pathologischen ENG-Befunde hin und wurde so bislang noch nicht beschrieben. Es finden sich lediglich vereinzelt Berichte über eine subklinische sensible Neuropathie sowie über Polyneuropathien bei pHSP [47,48], die auch bei unserem Patienten vorzuliegen scheint. Es stellt sich nun die Frage, ob hierbei eine Sonderform der pHSP mit Affektion des peripheren Nervensystems im Sinne einer sensiblen Polyneuropathie besteht. Diese Frage lässt sich mittels der vorliegenden Studie nicht ausreichend beantworten.

Die Ableitungen der MEP ergaben bei fast allen pHSP-Patienten pathologische Befunde mit ausgeprägter Amplitudenverminderung bei nur geringgradig verlängerter zentralmotorischer Latenz. Auch diese Konstellation spricht für eine axonale Ursache der Pathologien bei pHSP.

Bei cHSP-Patienten konnten bei elektroneurographischen Untersuchungen in bisherigen Studien ebenfalls meist Normalbefunde erhoben werden [13], nur gelegentlich ergaben sich

Hinweise auf eine periphere Polyneuropathie und somit auf eine Affektion des peripheren Nervensystems als zusätzliches Symptom der cHSP [16]. Wie bei der pHSP werden auch hier die MEP als pathologisch vorbeschrieben, in einigen Fällen sind durch die ausgeprägten Veränderungen im motorischen System keine MEP ableitbar [13,16,44].

In den elektroneurographischen Untersuchungen der cHSP-Patienten fanden sich bei vier Patienten eine deutlich verminderte motorische Nervenleitgeschwindigkeit und somit Hinweise auf demyelinisierende Veränderungen. Die Ableitungen der MEP zeigten ebenfalls bei allen cHSP-Patienten pathologische Befunde, wobei bei zwei Patienten keine MEP ableitbar waren. Bei fünf Patienten mit deutlichen Pathologien war insbesondere die zentralmotorische Leitungszeit (CMT) deutlich verlängert, während die Amplitude des Aktionspotentials nur geringgradig vermindert war. Diese Konstellation weist ebenfalls auf demyelinisierende Veränderungen bei cHSP hin. Bei den beiden Patienten mit nicht-ableitbaren MEP konnten bereits in der ENG demyelinisierende Prozesse nachgewiesen werden.

Demnach fanden sich in den elektrophysiologischen Untersuchungen im pHSP-Patientenkollektiv ausgeprägte axonale Pathologien, während sich bei den cHSP-Patienten eher demyelinisierende Veränderungen als zugrunde liegender Krankheitsprozess darstellten. Auch IA. Meijer und Mitarbeiter wiesen bei pHSP-Patienten mit pathologischen sensibel evozierten Potentialen deutlich reduzierte Amplituden bei relativ normalen Leitungszeiten und somit ebenfalls axonale Veränderungen als Ursache der pathologischen Veränderungen nach [40]. Diese Befunde, die wiederum die Differenzen zwischen den beiden Subtypen der HSP hervorheben, sprechen ebenfalls für unterschiedliche pathologische Prozesse als Krankheitsursachen, wobei die axonalen Veränderungen in den MEP der pHSP-Patienten ebenfalls die Hypothese der dying-back-Axonopathie als zugrunde liegenden Prozess stützen. Für die cHSP erscheint dagegen die Bedeutung dieser dying-back-Axonopathie als alleinige Krankheitsursache aufgrund der ENG- und MEP-Befunde der vorliegenden Studie weiterhin fraglich, da offensichtlich demyelinisierende Prozesse im zentralen Nervensystem eine entscheidende Rolle in der Entstehung der cHSP einnehmen. In der Literatur werden jedoch auch häufig Hinweise auf eine axonale Neuropathie bei cHSP gefunden. So beschreiben CJ. McDermott und Mitarbeiter in einer Nervenbiopsie an drei cHSP-Patienten eine verminderte Anzahl der großen und mittelgroßen myelinisierten Fasern und somit eher Hinweise auf eine axonale Neuropathie, während sich hier keinerlei Hinweise auf demyelinisierende Prozesse finden [38]. Umgekehrt werden von SB. Wharton und Mitarbeiter in einer post-mortem-Studie an

drei pHSP-Patienten die Befunde einer Degeneration des lateralen kortikospinalen Trakts und des Fasciculus gracilis mit einem distal-betonten Verlust von Myelin einerseits sowie einem distalen axonalen Verlust von Neurofilamenten andererseits erhoben [67]. Dies stützt zum einen zwar die Theorie einer dying-back-Axonopathie, weist jedoch auch auf andere ursächliche Prozesse der pHSP, insbesondere eine Demyelinisierung, hin. Demnach könnte die pHSP auf einer Kombination aus demyelinisierenden und axonalen Prozessen basieren, wobei die axonale Komponente die entscheidendere Rolle einnimmt, während es sich bei den cHSP genau umgekehrt verhalten könnte. Auch hier bedarf es weiterer Studien hinsichtlich der zweifellos vorhandenen Heterogenität der HSP, die wir mit unserem Kollektiv selbstverständlich nicht in toto abbilden konnten.

Darüber hinaus zeigten sich bei manchen pHSP- und cHSP-Patienten eine Übererregbarkeit der F-Wellen. Diese Untersuchung wurde bislang nur selten bei HSP-Patienten beschrieben, es findet sich lediglich ein Bericht von A. Uncini und Mitarbeiter, die bei drei pHSP-Patienten eine F-Wellen-Hyperexzitabilität sahen [62]. A. Uncini et al. erklären diese Befunde mit der Übererregbarkeit des peripheren Motoneurons bei Läsionen des zentralen Motoneurons. Das häufige Auftreten von Hyperexzitabilität bei Patienten mit Spastik nach zerebrovaskulärem Insult stützt diese Theorie [24]. Dennoch bleibt unklar, warum nicht alle HSP-Patienten übererregbare F-Wellen aufweisen, sondern lediglich fünf der hier untersuchten pHSP-Patienten (22,7%) sowie drei cHSP-Patienten (25%).

4.3.) Magnetresonanztomographie

4.3.1. Diskussion der visuellen Analyse, der voxel-basierten Morphometrie und der ROI-Auswertungen

In der visuellen Analyse der kernspintomographischen Bildgebung zeigten sich im Kollektiv der pHSP-Patienten weder kortikal noch subkortikal pathologische Veränderungen. Dagegen konnten im Kollektiv der cHSP-Patienten bereits in der visuellen Analyse eine Atrophie bzw. eine Hypoplasie des CC bei sieben Patienten (58,3%) sowie bei drei Patienten (25%) periventrikulär lokalisierte, diffuse Veränderungen der Weißen Substanz gesehen werden. Bezüglich visuell erkennbarer zerebraler Pathologien bei HSP wurden bereits in der Vergangenheit mittels Bildgebung und neuropathologischer Studien die Beteiligung verschiedener Gehirnstrukturen beschrieben. So wird bei einzelnen Subtypen von der auch bei einigen Patienten dieser Studie vorhandenen Hypoplasie des CC berichtet [8,9,14,17,27,35,61]. Hier blieb bislang jedoch unklar, inwiefern diese auch bei Patienten mit pHSP besteht und wie häufig und in welchem Ausmaß sich das hypoplastische CC bei cHSP-Patienten findet. Darüber hinaus wurden vereinzelt Neuropathologien wie periventrikuläre Veränderungen der WM [8,35], eine zerebrale Atrophie [17,35], eine Degeneration in den Basalganglien [29] sowie im Cerebellum [17,29], ein Verlust von WM im Frontallappen [14,67,70], eine Affektion des präfrontalen [67,70] und des oberen temporalen Gyrus [14], des limbischen Systems [14,67,70] sowie der Hirnstammkerne [14,67,70] beschrieben. Demnach zeigte sich in kernspintomographischen und neuropathologischen Studien eine vielfältige Beteiligung verschiedener Gehirnstrukturen. Eine genaue Differenzierung und Zuordnung zu den Subgruppen der HSP erscheint schwierig. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie eine VBM-Analyse der MRT-Daten zur Darstellung regionaler Veränderungen bei pHSP und cHSP durchgeführt. Die Vorteile dieser Methode liegen darin, dass zum einen auch geringe Unterschiede auf Gruppen-Niveau untersucht werden können, und zum anderen das gesamte Gehirn standardisiert und mit geringer Untersucher-Abhängigkeit ohne a-priori-Hypothese analysiert wird.

Hierbei zeigten sich im Gesamtkollektiv der HSP-Patienten Areale mit Volumenminderungen der GM im Okzipitallappen, unterhalb des CC und superior im Parietallappen sowie Cluster mit vermindertem Volumen an GM im CC und beidseits an die Insula angrenzend und im Parietallappen. Die Volumenminderung der GM im

Parietallappen steht in Korrelation zum klinischen Erscheinungsbild, da hier als betroffene kortikale Struktur der motorische Kortex anzusehen ist.

Dieses Cluster war auch bei der Analyse der Subgruppe pHSP nachzuweisen. Des Weiteren zeigten sich hier Volumenminderungen der GM im Okzipitallappen, im basalen Frontallappen und linksseitig im Cerebellum sowie der WM rechtsseitig im medialen Temporallappen und links temporookzipital und am okzipitalen Pol. Darüber hinaus war ein signifikantes Cluster mit Volumenminderung der WM im posterioren Anteil des CC erkennbar. Mit Ausnahme dieses Areals stellten sich die übrigen Bereiche mit vermindertem Volumen im Kollektiv der pHSP-Patienten lediglich klein und nicht signifikant dar. Dies lässt vermuten, dass der Großteil der Cluster des Gesamtkollektivs durch das Patientenkollektiv der cHSP bedingt ist. Dass im Kollektiv der pHSP-Patienten nur wenige strukturelle Pathologien nachweisbar waren, deutet darauf hin, dass dem Krankheitsbild der pHSP eher ein funktionelles Defizit des axonalen Transports zugrunde liegt als eine neuronale Degeneration, da letztere zu strukturellen Läsionen führt, die in der VBM-Analyse mit großer Wahrscheinlichkeit nachweisbar wären. Auch dies stützt die bereits mehrfache diskutierte These des dying-back-Mechanismus als ursächlichen neuropathologischen Prozess der pHSP.

Die VBM-Daten des cHSP-Patientenkollektivs zeigten dagegen größere und noch robustere Strukturveränderungen. Die Analyse der GM ergab ein großes Cluster mit signifikanter Volumenminderung im unteren Parietallappen beidseits (linksbetont) mit Maximum im präzentralen Gyrus und somit im Bereich des motorischen Kortex. Diese Volumenminderung deutet ebenfalls auf eine Degeneration des motorischen Systems hin. Die kleineren Areale mit vermindertem Volumen an GM an das CC angrenzend sowie im Projektion auf die Seitenventrikel sind dagegen am ehesten durch Missklassifikationsprobleme im Zusammenhang mit den Volumenänderungen des CC zu erklären. Im Bereich der WM war ein sehr großes Areal mit hochsignifikanter Volumenminderung im CC sowie mehrere kleinere Cluster im Parietallappen, frontobasal, linksseitig im Cerebellum sowie an die linke Insula, an den linken inferioren Gyrus temporalis und an den linken Präcuneus angrenzend detektierbar. Wie bereits erwähnt wurden in anderen Studien bereits eine Atrophie des CC bei HSP beschrieben. Demnach erscheint es nicht verwunderlich, dass das CC auch in der vorliegenden Studie die Struktur mit den deutlichsten Volumenminderungen und einer hochgradigen regionalen cerebralen Atrophie darstellt. Bisher wurde die Atrophie des CC jedoch lediglich als Krankheitsmerkmal einzelner, genetisch definierter Subklassen der cHSP angesehen, ohne

genau eingrenzen zu können, inwiefern die CC-Atrophie bei anderen genetischen Subklassen der cHSP auftritt, die diesbezüglich bislang noch nicht untersucht wurden. In unserem cHSP-Patientenkollektiv zeigte sich eine sehr ausgeprägte und bei allen cHSP-Patienten nachweisbare CC-Atrophie. Über die VBM-Auswertungen hinaus bestätigten auch die ROI-Auswertungen die deutliche Atrophie des CC mit hochsignifikant verminderter Durchschnittsgröße im cHSP-Patientenkollektiv. Bei zehn cHSP-Patienten (83,3%) war die Größe des CC um mehr als zwei Standardabweichungen vermindert. Auch der Vergleich der beiden Patientenkollektive ergab in den ROI-Auswertungen eine hochsignifikante CC-Atrophie im Kollektiv der cHSP-Patienten. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die Atrophie des CC eventuell als generelle Veränderung bei allen Subtypen der cHSP anzusehen sein könnte und nicht als charakteristisches Krankheitsmerkmal nur einer oder mehrerer genetisch definierter cHSP-Varianten. Die Atrophie des CC könnte somit als bedeutendes Merkmal des Syndroms cHSP gelten, soweit dies aus dem hier untersuchten Kollektiv mit zwölf cHSP-Patienten beurteilbar ist. Bemerkenswerterweise stellte sich das lokale Maximum der Volumenminderung im CC der cHSP-Patienten in der VBM-Analyse an derselben Lokalisation dar wie das kleine Areal mit vermindertem Volumen im Kollektiv der pHSP-Patienten. Dies zeigt, dass das Krankheitsbild der HSP auf ähnlichen pathogenetischen Grundlagen basiert und die beiden Krankheitsvarianten trotz des manchmal stark unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildes doch zurecht einer gemeinsamen Krankheitsklasse zugeordnet werden. Bezüglich der Veränderungen im CC stellt sich dennoch die Frage, ob bei den pHSP eine weniger stark ausgeprägte Variante der Hypoplasie des CC und somit des neurodegenerativen Prozesses der cHSP vorliegt oder ob im Ausmaß der Hypoplasie das entscheidende Merkmal zur Differenzierung der beiden Krankheitsvarianten pHSP und cHSP liegt. Auch um diese Frage endgültig zu beantworten, sind weitere Studien nötig.

4.3.2. Diskussion der globalen Hirnatrophie sowie der regionalen Strukturveränderungen der GM und WM

HSP wurde bislang meist als eine Erkrankung des Rückenmarks definiert, die beschriebenen Auffälligkeiten in der VBM-Analyse zeigen jedoch, dass bei beiden Krankheitsvarianten in einem gewissen Ausmaß auch zerebrale Strukturen mitbetroffen sein können. Auch in bisherigen Studien wurde über zerebrale Veränderungen bei cHSP und vereinzelt auch bei pHSP berichtet. So erkannte C. Casali bei cHSP-Patienten neben dem häufigen Auftreten einer CC-Hypoplasie bei 83% der untersuchten Patienten periventrikuläre Veränderungen, bei mindestens einem cHSP-Patienten eine progrediente globale Hirnatrophie sowie eine späte Atrophie des frontalen Kortex [8]. Zudem wurden in verschiedenen kernspintomographischen und neuropathologischen Studien die Befunde einer verminderten Neuronenzahl im Kortex [14,70], einer Basalganglienatrophie [14,29], einer Reduktion der WM frontal [14,70], einer mittelgradigen Atrophie des Nucleus caudatus, des Putamens und des Thalamus [14,70], zerebellärer Veränderungen [17,29] sowie einer Optikusatrophie [17] bei cHSP-Patienten erhoben. Auch bei pHSP wurden von K. Krabbe und Mitarbeiter eine mittelgradige kortikale Atrophie bei einem Patienten sowie WM-Veränderungen bei 37,5% der untersuchten Patienten gesehen [35]. Ebenso beschreiben KD. White und Mitarbeiter in einer neuropathologischen Studie an einem pHSP-Patienten einen Neuronenverlust in der Substantia nigra sowie hippocampale Veränderungen [68]. Darüber hinaus lassen die vorbeschriebenen neuropsychologischen Symptome bei cHSP [6,22,38], die auch vereinzelt bei pHSP beobachtet wurden [66,67], eine zerebrale Beteiligung bei beiden Krankheitsvarianten vermuten. Es ist jedoch fraglich, in welchem Ausmaß zerebrale Strukturen insbesondere im Sinne einer Hirnatrophie bei beiden Krankheitsvarianten mitbetroffen sind, zumal die strukturellen Auffälligkeiten bei pHSP in den Studien von K.Krabbe und KD. White lediglich bei einem sehr kleinen Anteil der Patienten auftraten. Bisher wurde die Kernspintomographie bei HSP insbesondere zum Ausschluss anderer Erkrankungen eingesetzt. Sollten jedoch typische MR-Veränderungen, die mit den bisher eingesetzten MR-Auswertungen nicht detektierbar waren, bei einem der Subtypen vorliegen, könnte die MRT zukünftig eventuell zur Diagnostik der HSP oder zur Differenzierung der beiden Krankheitsvarianten eingesetzt werden. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Studie die Parenchymalfraktion des Gehirns sowie die Anteile an GM und WM bestimmt. Dabei zeigten die cHSP-Patienten eine hochsignifikant und die pHSP-Patienten eine signifikant reduzierte BPF im Vergleich zu einem jeweils altersgematchten gesunden Kontrollkollektiv. Die globale Gehirnatrophie bei cHSP stimmt

mit den vereinzelten Berichten über eine Hirnatrophie bei cHSP überein [8,14,17,70]. Eine zerebrale Beteiligung erscheint aufgrund der vielfältigen klinischen Manifestationsformen der cHSP mit häufig auftretenden neuropsychologischen Symptomen naheliegend, jedoch konnte auch im pHSP-Patientenkollektiv eine signifikante globale Hirnatrophie nachgewiesen werden. Somit erscheint eine Kombination aus pathologischen Veränderungen sowohl auf spinaler wie auch auf zerebraler Ebene als zugrunde liegende neuropathologische Prozesse auch bei pHSP wahrscheinlich. Diese Hypothese wird auch durch eine neuropathologische Studie von SB. Wharton et al. gestützt, die bei pHSP-Patienten pathologische Veränderungen sowohl zerebral in den Zellsomata als auch auf spinaler Ebene nachweisen konnten [67].

Der Vergleich der beiden Krankheitsvarianten bezüglich der globalen Gehirnatrophie zeigt erwartungsgemäß eine deutlichere Reduktion des BPF im Kollektiv der cHSP-Patienten trotz des signifikant geringeren Durchschnittsalters, entsprechend den ausgeprägteren klinischen Krankheitszeichen und den häufiger auftretenden neuropsychologischen Symptomen. Dennoch ist beim Vergleich der beiden Subgruppen auffällig, dass zwar eine Differenz der BPF vorliegt, diese allerdings keine statistische Signifikanz aufweist. Bemerkenswert ist somit, dass insbesondere in den kernspintomographischen Analysen lediglich geringe Differenzen zwischen den beiden Krankheitsvarianten auffielen, während die klinischen und elektrophysiologischen Untersuchungen häufig große Unterschiede zeigten. Dies könnte eventuell bedeuten, dass die zugrunde liegenden neuropathologischen Prozesse bei beiden Krankheitsvarianten in unterschiedlich starker Ausprägung vorhanden sind, sie jedoch je nach Subtyp zu verschiedenen klinischen Symptomen führen. Es bleibt dabei offen, ob im Ausmaß der kernspintomographisch nachgewiesenen strukturellen Veränderungen das entscheidende Kriterium zur Differenzierung der beiden Krankheitsvarianten liegt oder ob diese doch sehr ähnlich ausgeprägten pathologischen Veränderungen aus noch nicht bekannten Gründen zu unterschiedlichen Krankheitsbildern führen. Um diese Fragen besser beantworten zu können, sind wiederum weitere klinische und kernspintomographische Untersuchungen nötig.

Die getrennten Analysen der GMF und der WMF zeigten im cHSP-Patientenkollektiv ebenfalls hochsignifikante Volumenminderungen beider Fraktionen. Das komplexe Krankheitsbild der cHSP erscheint somit als Folge von ebenfalls komplexen zugrunde liegenden pathologischen Prozessen sowohl in der GM wie auch in der WM. Die Auswertungen der pHSP-Patienten ergaben dagegen für die GM keine und für die WM lediglich grenzwertige signifikante Differenzen zum gesunden Kontrollkollektiv. Diese

Tatsache lässt wiederum die entscheidenden pathologischen Prozesse bei pHSP auf spinaler Ebene vermuten und stützt die These des dying-back-Mechanismus als entscheidendes pathologisches Korrelat bei pHSP. Dennoch zeigen die Analysen der Gesamt-BPF eine zerebrale Beteiligung bei dieser Krankheitsvarianten.

Der Vergleich der beiden Krankheitsvarianten in Bezug auf die getrennten Analysen der GMF und WMF erbrachte für die GMF keine signifikanten Differenzen, während die WMF im Kollektiv der cHSP-Patienten hochsignifikant vermindert war im Vergleich mit den pHSP-Patienten. Diese Differenz der WMF scheint insbesondere durch die bereits diskutierte ausgeprägte Atrophie des CC der cHSP-Patienten bedingt, die bei pHSP lediglich geringgradig und ohne statistische Signifikanz im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv auftritt. Die Tatsache, dass die Atrophie des CC eine so ausgeprägte Reduktion der WMF bewirkt, betont das Ausmaß und die Bedeutung der CC-Atrophie, die im vorangehenden Abschnitt bereits ausführlich diskutiert wurde.

Die altersabhängige Reduktion des Gesamt-BPF zeigte in den beiden Subgruppen keine signifikanten Differenzen im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv. Die Auswertungen für das Gesamtkollektiv ergaben jedoch keine signifikante altersabhängige BPF-Reduktion, während für das entsprechende Kontrollkollektiv eine hochsignifikante altersabhängige Abnahme der BPF nachgewiesen werden konnte, wobei die Patienten bereits im jüngeren Lebensalter eine verminderte BPF im Vergleich zum Kontrollkollektiv aufwiesen, die im weiteren Lebensverlauf eine weniger ausgeprägte altersabhängige Reduktion zeigte. Dies lässt vermuten, dass den HSP eher eine Anlagestörung zugrunde liegt als degenerative Prozesse normal entwickelter neurologischer Strukturen. Man sollte hierbei jedoch bedenken, dass die Analysen der Subgruppen keine signifikanten Differenzen in Bezug auf altersabhängige Veränderungen zu den entsprechenden Kontrollkollektiven erbrachte. Ähnliches gilt für die altersabhängigen Veränderungen der GMF und der WMF. Auch hier konnten für keine der Subgruppen signifikante Differenzen gefunden werden, während die Analyse des Gesamtkollektivs eine signifikante relative Zunahme der WMF zeigte, die im Kontrollkollektiv nicht nachweisbar war (hier fanden sich keinerlei signifikante altersabhängige Veränderungen der WMF, bezüglich der GMF lag dagegen eine hochsignifikante altersabhängige Reduktion vor). Auch dies spricht für die bereits erwähnte Anlagestörung als zugrunde liegenden pathologischen Prozess. Allerdings sollte man berücksichtigen, dass die altersabhängigen Veränderungen der GMF und WMF unseres Patientenkollektivs von ER. Sowell et al. als physiologische Prozesse

beschrieben wurden, da von ihnen genau diese Befunde bei einem gesunden Kollektiv erhoben wurden [51].

Die signifikante altersabhängige Reduktion der BPF und der GMF im pHSP-Patienten- und Kontrollkollektiv lässt sich durch das signifikant höhere Alter im Vergleich zum cHSP-Patienten- und Kontrollkollektiv erklären, in welchen sich für keinen untersuchten Parameter eine signifikante altersabhängige Reduktion fand.

Trotz der Unklarheiten bezüglich der altersabhängigen Veränderungen der BPF und der noch nicht geklärten klinischen Relevanz dieses Parameters könnte die BPF in Zukunft insbesondere aufgrund der signifikanten Differenzen der WMF zwischen den beiden Subgruppen als Kriterium zur Phänotypisierung der HSP dienen. Der Befund der ausgeprägten pathologischen Veränderungen der WMF bei cHSP, die bereits in der visuellen Analyse, der VBM und der ROI-Auswertungen erkannt wurden, konnte auch hier erhoben werden. Um die genaue Bedeutung dieser Veränderungen bei cHSP, insbesondere in Abgrenzung zu den fehlenden oder deutlich geringer ausgeprägten Pathologien bei pHSP, besser zu verstehen, müssen noch weitere Studien folgen.

4.3.3. Diskussion der spinalen MRT-Untersuchung

Pathologische Prozesse auf spinaler Ebene wurden bereits vor mehr als hundert Jahren von A. Strümpell als morphologisches Korrelat bei HSP beschrieben [55] und durch Autopsien an HSP-Patienten bei pHSP [15,43,67] wie auch bei cHSP [68] mehrfach als solches bestätigt. Vereinzelt wurden auch in-vivo-Studien bei HSP-Patienten mittels MRT durchgeführt mit der Frage, wann im Krankheitsverlauf spinale Pathologien in welchem Ausmaß auftreten. So fanden E. Eymard-Pierre et al. in visuellen Auswertungen der MR-Bilder von cHSP-Patienten pathologische Veränderungen verschiedenen Ausmaßes von nahezu normalen MR-Befunden bei jungen Patienten bis hin zu schweren spinalen Atrophien mit Pathologien insbesondere entlang der Pyramidenbahn bei älteren Patienten [13]. K. Krabbe et al. bestimmten mittels MR-Bildern den spinalen Durchmesser bei pHSP-Patienten, wobei sich signifikant reduzierte Rückenmarksdurchmesser im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv zeigten [35]. In der vorliegenden Studie erfolgten ebenfalls anhand spinaler MR-Bilder visuelle Auswertungen sowie Ausmessungen des Rückenmarksdurchmessers. In den visuellen Auswertungen konnten keine hypo- oder hyperintensiven Signale entlang des gesamten Rückenmarks bei beiden Patientengruppen gefunden werden. Die Rückenmarksdurchmesser waren dagegen in beiden untersuchten Segmenten für das Gesamtkollektiv hochsignifikant reduziert und für beide

Patientengruppen jeweils signifikant vermindert im Vergleich zu altersgematchten Kontrollkollektiven. Diese Befunde verdeutlichen, dass bei beiden Subtypen deutliche pathologische Veränderungen vorliegen können und betonen die schon mehrfach vorbeschriebene bedeutende Rolle der pathologischen Prozesse auf spinaler Ebene als morphologisches Korrelat bei beiden Krankheitsvarianten. Auch die Vermutung eines dying-back-Mechanismus als zugrunde liegenden pathologischen Prozess bei beiden Subtypen der HSP wird durch diese Ergebnisse bekräftigt.

Die Ausmessungen des Rückenmarks ergaben keinerlei signifikante Differenzen zwischen den beiden Krankheitsvarianten. Dies lässt vermuten, dass auf spinaler Ebene beiden Subtypen ähnliche oder gleiche pathologische Prozesse zugrunde liegen und eine Differenzierung hier nicht möglich erscheint. Die entscheidenden Kriterien, nach welchen pathologische Veränderungen entweder zu einer komplizierten oder einer unkomplizierten Form der HSP führen, liegen demnach nicht auf spinaler Ebene. Auch dies bekräftigt die bereits diskutierte Bedeutung der Differenzen in der WMF und im Ausmaß der CC-Atrophie zwischen den beiden Subgruppen.

Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den ermittelten Rückenmarksdurchmessern einerseits sowie dem Alter bei Untersuchung, dem Manifestationsalter oder der Krankheitsdauer andererseits. Dies weist möglicherweise darauf hin, dass bereits früh im Krankheitsverlauf bei beiden Krankheitsvarianten deutliche pathologische spinale Veränderungen vorhanden sind und diese nicht von einem leichtgradigen Schweregrad ausgehend mit dem Krankheitsverlauf zunehmen. Auch diese Befunde sprechen für die Komponente einer Anlagestörung im zugrunde liegenden neuropathologischen Prozess. Dies widerspricht allerdings den von E. Eymard-Pierre et al. erhobenen Befunden, die bei älteren Patienten deutliche spinale Läsionen gesehen haben, während die MR-Befunde jüngerer Patienten häufig unauffällig waren [13]. Allerdings wurden in dieser Studie die MR-Bilder lediglich visuell ausgewertet und keine Korrelationen zur Krankheitsdauer ermittelt.

4.4 Neuropsychologische Untersuchungen

Obwohl kognitive Beeinträchtigungen nach der klassischen Definition nicht zum Krankheitsbild der pHSP zählen, finden sich in der Literatur vereinzelte Berichte, die entsprechende Auffälligkeiten bei Patienten mit Mutationen des Spastin-Gens (SPG 4) nahelegen. So konnten S. Webb et al. bei 12 Familienmitgliedern einer Familie mit pHSP und zugrunde liegender Spastinmutation kognitive Beeinträchtigungen im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv nachweisen [66]. Auch in einer klinischen Studie von G. Tedeshi et al. zeigten sich bei fünf von sieben untersuchten pHSP-Patienten diskrete kognitive Beeinträchtigungen [58]. Ähnliches wurde ebenfalls von PC. Byrne et al. berichtet, die bei pHSP-Patienten mit Spastinmutation (SPG 4) signifikante Beeinträchtigungen insbesondere in Bezug auf Orientierungsaufgaben, Gedächtnisleistungen, Sprachausdruck sowie Sprachverständnis fanden. Zudem zeigten sich in dieser Studie leichtgradige Defizite auch bei gesunden genetischen Merkmalsträgern [6]. Korrespondierend dazu weisen einige neuropathologischen Studien auf Veränderungen von Gehirnstrukturen hin, die als morphologische Korrelate kognitiver Funktionen angesehen werden [67,68].

In der vorliegenden Studie ergaben die neuropsychologischen Untersuchungen der pHSP-Patienten weitgehend normwertige Befunde im Vergleich zur Kontrollgruppe. Tendenziell schlechtere Leistungen, allerdings nicht signifikante Defizite der Patienten in der Blockspanne ($p=0,087$) und im ersten Wiederholungsdurchgang des Münchner Verbalen Gedächtnistests (MVGT; $p=0,063$) sprechen jedoch für gewisse Einschränkungen in der Einspeicherung verbaler und non-verbaler Informationen. Auffallend ist, dass neuropsychologische Beeinträchtigungen bisher fast ausschließlich bei pHSP-Patienten mit Spastinmutationen beschrieben wurden. In die vorliegende Studie waren lediglich sechs pHSP-Patienten mit nachgewiesener Spastinmutation eingeschlossen, was die vergleichsweise unauffälligen Leistungen erklären könnte. Interessanterweise kann eine Mutation im SPG4-Gen sowohl zu einer cHSP als auch zu einer pHSP führen [16], wobei letztere mit kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert sein kann, und stellt somit einen Auslöser sehr komplexer und stark variierender Krankheitsbilder dar. Hier scheint allerdings unklar, nach welchen Kriterien sich die SPG4-abhängige cHSP von den pHSP mit Spastinmutationen und kognitiven Defiziten differenzieren lassen. Unklar ist zudem das Auftreten von neuropsychologischen Auffälligkeiten bei pHSP ohne Spastinmutationen, wobei die Ergebnisse unserer Studie kognitive Defizite bei diesen pHSP-Formen vermuten lassen. Auch hier scheinen weitere Untersuchungen zu

Korrelationen zwischen kognitiven Beeinträchtigungen einerseits sowie genetischen Klassen andererseits notwendig.

Bei cHSP sind dagegen kognitive Defizite als typische Symptome bekannt [8,22,38], dennoch bestehen Unklarheiten bezüglich der Häufigkeit und der Relevanz dieses Krankheitsmerkmals. Die vorliegende Studie deutet auf eine herausragende Bedeutung kognitiver Defizite im Krankheitsbild der cHSP hin, da bei allen untersuchten cHSP-Patienten signifikante Defizite in den neuropsychologischen Untersuchungen im Vergleich zum Kontrollkollektiv nachweisbar waren. Bislang galten kognitive Beeinträchtigungen als eines von vielen zusätzlichen Symptomen, die zur Definition der cHSP führen. Die Befunde dieser Studie sprechen jedoch für eine bedeutende Rolle dieser Symptome im Krankheitsbild der cHSP und es erscheint notwendig, diese Krankheitsmerkmale näher zu untersuchen und den zugrunde liegenden pathologischen Prozeß bei beiden Krankheitsvarianten als mentale Retardierung oder dementielles Syndrom zu definieren. Eher für letzteres sprechen die Ergebnisse der Studien von PC. Byrne et al. und P. McMonagle et al., die neben einer Altersabhängigkeit der kognitiven Beeinträchtigungen – allerdings an pHSP-Patienten – auch eine Progredienz der kognitiven Defizite nachweisen konnten [6,39].

Es erscheint schwierig, die neuropsychologischen Auffälligkeiten bei pHSP mittels der Befunde dieser Studie als dementielles Syndrom oder mentale Retardierung einzuordnen oder mit den Daten aus der Literatur zu vergleichen, da lediglich leichtgradige und nicht signifikante Defizite im Kollektiv der pHSP-Patienten nachweisbar waren. Mögliche Anhaltspunkte für diese Differenzierung könnte zum einen der von uns durchgeführte MMST geben, der speziell zur Diagnostik bei Demenzkranken entwickelt wurde. Dieser Test erbrachte im cHSP-Patientenkollektiv signifikante Defizite im Vergleich zum Kontrollkollektiv, während die Untersuchungen der pHSP-Patienten keine pathologischen Befunde zeigten. Trotz der statistischen Signifikanz erreichten die cHSP-Patienten einen Mittelwert von 28,14 Punkten, laut Definition wird allerdings erst bei einer Gesamtpunktzahl von 23 oder weniger erreichten Punkten der Verdacht auf eine Demenz geäußert. Zudem fanden sich hier im Vergleich zu den übrigen neuropsychologischen Untersuchungen mit $p=0,048$ die geringsten Abweichungen der cHSP-Patienten vom Kontrollkollektiv. Allerdings ist festzuhalten, dass der MMST kaum geeignet ist, frühe Demenzen zu detektieren, so dass eine abschließende Wertung der hier erhobenen, relativ unauffälligen Befunde letztlich nicht möglich ist. Aufschluss über die Natur des pathologischen Prozesses könnte zudem der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder

(HAWIK) geben, der als sehr umfassende Untersuchungsreihe zur Erfassung der kognitiven Entwicklung eingesetzt wird und das Vorliegen von kognitiven Beeinträchtigungen bereits im Kindesalter die Theorie einer mentalen Retardierung stützen würde. Es ergaben sich hier keinerlei Auffälligkeiten der untersuchten betroffenen Kinder mit pHSP, leider befanden sich im Kollektiv der cHSP-Patienten keine Kinder. Diese Befunde würden primär gegen eine mentale Retardierung und für eine dementielle Entwicklung als ursächlichen Prozeß der kognitiven Beeinträchtigungen sprechen, allerdings erscheint die Bedeutung dieser Befunde fraglich, da lediglich zwei betroffene Kinder untersucht wurden. Zudem ist unklar, ob und in welchem Ausmaß bei den hier untersuchten Kindern im weiteren Krankheitsverlauf kognitive Beeinträchtigungen auftreten werden, oder ob sie eventuell an einer Form der pHSP ohne diese Symptome leiden. Deshalb erscheinen Studien der pHSP im Krankheitsverlauf sowie Untersuchungen an jüngeren cHSP-Patienten im Kindesalter nötig, um zuverlässige Rückschlüsse auf neuropsychologische Prozesse ziehen zu können.

Des weiteren erscheinen Korrelationen zwischen dem Alter der Patienten bei Untersuchung und den neuropsychologischen Befunden als zusätzliche Kriterien zur Definition der pathologischen Prozesse wesentlich. Hierbei fanden sich im Gesamtkollektiv lediglich für einzelne Untersuchungen und im cHSP-Patientenkollektiv für nur einen Test signifikante Korrelationen. Auch diese Befunde lassen sich nicht eindeutig als Hinweise auf eine der möglichen Alternativen interpretieren.

Letztlich bleibt als Kriterium die anamnestische Erhebung und somit die subjektive Beurteilung der Patienten und deren Eltern bezüglich des Erkrankungsbeginns und der Progredienz der kognitiven Defizite. Dass diese Angaben lediglich als Anhaltspunkt gewertet werden können und nicht vergleichbar sind mit statistisch signifikanten Befunden, versteht sich von selbst. Die Eltern der cHSP-Patienten der vorliegenden Studie berichteten vermehrt von Lernstörungen und eingeschränkter kognitiver Flexibilität bereits im frühen Kindesalter. Diese Angaben deuten eher auf eine mentale Retardierung bei cHSP hin, während die pHSP-Patienten hier nicht mitbeurteilt werden können, da deren Defizite lediglich mittels neuropsychologischer Untersuchungen nachweisbar waren und sie demnach nicht oder kaum subjektiv wahrgenommen wurden. Dies entspricht allerdings nicht den bereits erwähnten Angaben in der Literatur [6,39], die eher auf ein dementielles Syndrom hindeuten, wobei hier nur pHSP-Patienten untersucht wurden. Letztlich bleibt die Frage des zugrunde liegenden pathologischen Prozesses weiterhin unbeantwortet, die

vorliegende Studie lässt für keine der beiden Krankheitsvarianten eine sichere Definition dieses Prozesses zu.

Zusammenfassend zeigen unsere Untersuchungen, dass auch bei pHSP auffällige, jedoch nicht signifikante neuropsychologische Auffälligkeiten bestehen, die auf Gedächtnisleistungen beschränkt bleiben. Zudem deuten unsere Befunde auf eine zentrale Rolle von kognitiven Beeinträchtigungen bei cHSP hin, da diese häufiger bei cHSP-Patienten aufzutreten scheinen als bislang angenommen. Dennoch bleiben die zugrunde liegenden Prozesse unklar.

4.5) Zusammenfassende Wertung aller erhobenen Befunde

In der vorliegenden Studie konnten in verschiedenen Untersuchungen neue Erkenntnisse bezüglich der Phänomenologie, der Klassifikation sowie der morphologischen Korrelate bei beiden Varianten der HSP gewonnen werden. Es zeigte sich, dass das Krankheitsbild der pHSP nicht auf die Affektion des zentralen Motoneurons oder pathologische Prozesse lediglich auf spinaler Ebene begrenzt bleibt. Vielmehr ergaben die Auswertungen der MR-Bilder eine signifikante globale Gehirnatrophie im Kollektiv der pHSP-Patienten. Auch die neuropsychologischen Befunde der Gedächtnisleistungen stützen eine zerebrale Beteiligung bei pHSP. Zudem konnte in den elektrophysiologischen Untersuchungen eine Affektion des PNS bei einem pHSP-Patienten nachgewiesen werden. Inwiefern dies eine Sonderform der pHSP darstellt und somit eine Klassifikation der pHSP auf der Basis dieser Ergebnisse möglich ist, ist noch nicht geklärt. Bezüglich des Krankheitsbildes der cHSP konnte das bislang bekannte Spektrum der betroffenen Organsysteme erweitert werden. Wir fanden bei zwei Patienten ein Angiokeratom an den oberen Extremitäten sowie bei zwei weiteren Patienten eine bislang noch nicht vorbeschriebene Symptomenkombination aus peripherer Neuropathie, zerebellären Symptomen und einer Epilepsie. Zudem scheinen kognitive Beeinträchtigungen deutlich häufiger mit dem Krankheitsbild der cHSP assoziiert als bislang angenommen.

Beim Vergleich der beiden Krankheitsvarianten konnten zahlreiche Differenzen gefunden werden. So zeigte die anamnestische Erhebung des Manifestationsalters signifikante Differenzen mit einem früheren Krankheitsausbruch der cHSP. Die klinischen Untersuchungen ergaben eine unterschiedliche Gewichtung der typischen HSP-Symptome. Während diese bei pHSP das Krankheitsbild prägten und nur in geringem Ausmaß weitere Symptome vorlagen, stellten sie bei der cHSP lediglich eine Komponente eines deutlich komplexeren Krankheitsbildes dar. Auch die elektrophysiologischen Befunde wiesen auf Differenzen der beiden Krankheitsvarianten hin. Während bei den pHSP-Patienten eine axonale Schädigung der spinalen Nervenbahnen nachweisbar war, fanden sich im cHSP-Patientenkollektiv insbesondere Hinweise auf demyelinisierende Prozesse. Ebenso zeigten sich in den Auswertungen der MR-Bilder im Ausmaß der CC-Atrophie und der globalen Gehirnatrophie und in den neuropsychologischen Untersuchungen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven. Dennoch konnten hier auch Gemeinsamkeiten gesehen werden. So stellte sich ein kleines Areal mit vermindertem Volumen an WM im CC des pHSP-Patientenkollektivs an derselben Lokalisation dar wie

das lokale Maximum der CC-Atrophie der cHSP-Patienten. Zudem könnte das Auftreten von kognitiven Beeinträchtigungen bei beiden Krankheitsvarianten, auch wenn diese bei pHSP lediglich selten auftraten und auf Gedächtnisleistungen begrenzt blieben, als Gemeinsamkeit angesehen werden. Somit zeigen sich bei pHSP und cHSP Gemeinsamkeiten bezüglich zugrunde liegender neuropathologischer Prozesse und einzelne übereinstimmende klinische Symptome, es finden sich allerdings große Differenzen im Ausmaß sowohl der klinischen Krankheitszeichen wie auch der kernspintomographisch nachweisbaren morphologischen Korrelate. Es bleibt offen, inwiefern im Ausmaß der neuropathologischen Prozesse das entscheidende Kriterium zur Differenzierung der beiden Krankheitsbilder liegt oder ob weitere Faktoren eine Rolle spielen, die bewirken, dass ähnliche pathologische Prozesse zu unterschiedlichen Krankheitsbildern führen.

Bezüglich der morphologischen Korrelate bei HSP ist die in beiden Patientenkollektiven nachweisbare signifikante globale Gehirnatrophie von Bedeutung, da bislang kaum eine zerebrale Beteiligung bei pHSP bekannt war und das hier gefundene Ausmaß und die Häufigkeit der globalen Gehirnatrophie bei cHSP ebenfalls noch nicht vorbeschrieben waren. Es zeigten sich allerdings kaum signifikante Korrelationen zwischen dem BPF und den neuropsychologischen Untersuchungen. Lediglich im Gesamtkollektiv konnte für einzelne Untersuchungen signifikante Korrelationen nachgewiesen werden, während im pHSP-Patientenkollektiv keine Untersuchung und im cHSP-Patientenkollektiv nur ein Test, die CPM, eine signifikante Korrelation aufwies. Dies lässt sich eventuell durch die Eigenschaft der CPM erklären, insbesondere die globale Gehirnfunktion zu überprüfen ohne lokales, morphologisches Korrelat. Andere Gehirnfunktionen wie beispielsweise das Gedächtnis können eher bestimmten anatomischen Korrelaten zugeordnet werden. Hier könnte eventuell die Ursache dafür liegen, dass andere neuropsychologische Untersuchungen keine signifikanten Korrelationen zur globalen Gehirnatrophie zeigten.

Ein weiterer auffälliger Befund konnte bei der Bestimmung der WMF und GMF erhoben werden. Hier war insbesondere die WMF im cHSP-Patientenkollektiv im Vergleich zum Kontrollkollektiv wie auch im Vergleich zum pHSP-Patientenkollektiv deutlich vermindert. Dieser reduzierte Anteil an weißer Substanz lässt sich durch die ausgeprägte Atrophie des CC erklären, die auch in den VBM-Auswertungen und in den ROI-Ausmessungen nachgewiesen werden konnte. Die im Rahmen der neuropsychologischen Untersuchungen durchgeführten Kontrollen der callosalen Funktion zeigten keine pathologischen Befunde, man sollte hierbei allerdings auch bedenken, dass die von uns

durchgeführten Tests lediglich bei ausgeprägtem Diskonnektionssyndrom zu pathologischen Befunden führen. Die MR-Analysen ergaben im cHSP-Patientenkollektiv eine hochsignifikante CC-Atrophie bei allen untersuchten cHSP-Patienten, die eventuell trotz des beträchtlichen Ausmaßes zu keiner ausgeprägten Symptomatik führen. Dennoch weisen unsere Befunde auf eine herausragende Rolle der CC-Atrophie im Krankheitsbild der cHSP hin und lassen vermuten, dass diese möglicherweise als generelle Veränderung bei allen Subtypen der cHSP auftritt und nicht, wie bislang angenommen, ein typisches Charakteristikum einzelner, genetisch definierter Klassen der cHSP darstellt. Zudem sprechen die Befunde der VBM-Analyse sowie die Berechnungen der WMF insbesondere für eine Affektion der weißen Substanz bei cHSP. Auch die elektrophysiologischen Befunde, die eine Demyelinisierung als Ursache der Pathologien bei cHSP vermuten lassen, deuten auf pathologische Prozesse der WM hin. Die herausragende Rolle, die Pathologien der WM für das Krankheitsbild der cHSP zu spielen scheinen, lässt sich demnach in den Auswertungen der MR-Bilder wie auch in den elektrophysiologischen Untersuchungen nachvollziehen und betrifft somit sowohl zerebrale als auch spinale Krankheitsprozesse. Die pHSP-Patienten zeigten dagegen vielmehr das Bild axonaler Schädigungen in den elektrophysiologischen Untersuchungen.

Die klinischen Befunde sprechen bei beiden Krankheitsvarianten für eine dying-back-Axonopathie der längsten Rückenmarkfasern, da die klinischen Symptome an den unteren Extremitäten deutlich ausgeprägter auftraten als an den oberen Extremitäten, wobei diese Differenz bei den pHSP-Patienten deutlicher erkennbar war als bei den cHSP-Patienten, die häufiger als die pHSP-Patienten eine Affektion der oberen Extremitäten aufwiesen. Die nur in geringem Maß auftretenden strukturellen Veränderungen im MRT bei pHSP-Patienten deuten darüber hinaus auf axonale und insbesondere spinale Pathologien bei dieser Krankheitsvariante hin, da demyelinisierende Prozesse zu deutlicheren strukturellen Veränderungen führen würden. Dennoch zeigte sich auch im pHSP-Patientenkollektiv eine signifikante globale Gehirnatrophie, so dass eine dying-back-Axonopathie nicht als alleiniges morphologisches Korrelat angesehen werden kann. Vielmehr deuten die Befunde der vorliegenden Studie darauf hin, dass bei beiden Krankheitsvarianten pathologische Prozesse sowohl auf spinaler wie auch auf zerebraler Ebene auftreten, bei pHSP allerdings die Bedeutung und die Konsequenzen der spinalen Pathologien von größerer Relevanz als die zerebralen Prozesse für das resultierende Krankheitsbild sind, während es sich bei cHSP eventuell umgekehrt verhalten könnte.

5.) Zusammenfassung

Unter dem Begriff der Hereditären Spastischen Paraparesen (HSP) wird eine Gruppe klinisch und genetisch heterogener neurodegenerativer Erkrankungen subsummiert, die sich einerseits anhand des klinischen Erscheinungsbildes, andererseits entsprechend der zugrunde liegenden Genveränderungen klassifizieren lassen. Klinisch werden bei den HSP unkomplizierte (pHSP) und komplizierte Formen (cHSP) unterschieden. Dabei weisen die unkomplizierten Formen ein Krankheitsbild auf, das auf den gemeinsamen Symptomenkomplex beider Krankheitsvarianten aus spastischer Paraparese und Pallhypästhesie der unteren Extremitäten sowie Blasen- und Mastdarmstörungen begrenzt bleibt, während bei den cHSP weitere Symptome wie dementielle Entwicklung, Epilepsie, Katarakte, Hautveränderung u.ä. auftreten. Gemäß der Genlokalisationen der zugrunde liegenden Mutationen können 28 verschiedene Formen der HSP unterschieden werden, wobei einzelne Mutationen sowohl zu einer komplizierten Form wie auch zu einer unkomplizierten Form führen können. Als neuropathologisches Korrelat wurde bislang eine Degeneration der Pyramidenbahn und des Fasciculus gracilis angenommen, die eventuell durch einen dying-back-Mechanismus der längsten Fasern des ZNS (zentrales Nervensystem) erklärt werden kann. Zudem finden sich vereinzelt Berichte über weitere neuropathologische Strukturveränderungen wie ein dünnes Corpus Callosum (TCC = thin corpus callosum), das insbesondere bei verschiedenen, genetisch definierten Formen der cHSP und vereinzelt auch bei pHSP beschrieben wurde. Unklar bleibt hier, wie häufig und in welchem Ausmaß beide Krankheitsvarianten mit einem TCC assoziiert sind und inwiefern weitere zerebrale neuropathologische Veränderungen vorliegen. Auch bezüglich der Häufigkeit kognitiver Defizite, die bei cHSP als zusätzliches Symptom bekannt sind, bleibt noch offen, ob und in welchem Ausmaß diese auch bei pHSP auftreten, zumal vereinzelt über kognitive Beeinträchtigungen bei pHSP berichtet wurde. Auch die große Variabilität im klinischen Erscheinungsbild beider Krankheitsvarianten zeigt, dass weitere Untersuchungen in Bezug auf die Häufigkeit und das Ausmaß extrapyramidal motorischer sowie nicht-motorischer Symptome bei pHSP und cHSP dringend von Nöten sind. Deshalb wurden in der vorliegenden Studie 25 pHSP-Patienten und 13 cHSP-Patienten klinisch, elektrophysiologisch und neuropsychologisch untersucht. Mit der Frage nach einer globalen Gehirnatrophie und zur Analyse regionaler Strukturveränderungen des ZNS wurden von allen Patienten mittels Magnetresonanztomographie (MRT) T₁- und T₂-gewichtete Datensätze des Gehirns und des Zervikal- und oberen Thorakalmarks sowie

standardisierte Protokolle mit 3-dimensionalem T₁-Datensatz (1mm³-Voxel) akquiriert. Anhand dieser Daten erfolgte neben visuellen Auswertungen eine Computer-basierte Analyse mittels optimierter Voxel-basierter Morphometrie (VBM) zur Detektierung einzelner zerebraler, volumengeminderter Areale, eine regionen-basierte Ausmessung des CC, eine Auswertung mittels der Brain parenchymal fraction-Technik (BPF) mit der Frage nach einer globalen Gehirnatrophie und getrennten Berechnungen der Anteile an grauer (GM) und weißer Substanz (WM) sowie planimetrische Ausmessungen der spinalen MRT. Die Ergebnisse der neuropsychologischen und der kernspintomographischen Untersuchungen wurden mit denen eines gesunden Kontrollpersonenkollektivs verglichen.

In den klinischen Untersuchungen fanden sich im cHSP-Patientenkollektiv bei zwei Patienten ein Angiokeratom an den oberen Extremitäten und damit ein bislang noch nicht bekanntes Symptom der cHSP, sowie eine noch nicht vorbeschriebene Symptomenkombination aus peripherer Neuropathie, zerebellären Symptomen und einer Epilepsie. Im Vergleich der beiden Subgruppen zeigte sich für die cHSP-Patienten ein signifikant früheres Manifestationsalter. Die elektrophysiologischen Untersuchungen ergaben für die pHSP die Befunde einer axonalen Neuropathie, während im cHSP-Patientenkollektiv insbesondere demyelinisierende Veränderungen gefunden werden konnten. Das neuropsychologische Profil war bei allen cHSP-Patienten hochsignifikant pathologisch im Gegensatz zu den pHSP-Patienten, die kaum Veränderungen zeigten. Dies spricht für eine bedeutendere Rolle der kognitiven Defizite für das Krankheitsbild der cHSP als bislang angenommen.

In den Auswertungen der MR-Daten konnte eine hochsignifikante und bei allen cHSP-Patienten vorhandene CC-Atrophie nachgewiesen werden, die sowohl in der VBM-Analyse als auch in den Region-of-interest-Auswertungen detektierbar war. Diese Befunde deuten auf eine herausragende Bedeutung der CC-Atrophie im Krankheitsbild der cHSP hin, die unabhängig der genetischen Veränderungen vorhanden zu sein scheint. Zudem fanden sich bei beiden Patientenkollektiven eine signifikante globale Gehirnatrophie, was vermuten lässt, dass weder die pHSP noch die cHSP allein auf einem dying-back-Mechanismus basiert, sondern möglicherweise aus einer Kombination aus pathologischen Prozessen auf spinaler und zerebraler Ebene.

Zusammenfassend zeigten sich in der vorliegenden Studie sowohl klinisch, elektrophysiologisch und neuropsychologisch sowie in den Auswertungen der MR-Daten spinale und zerebrale Auffälligkeiten, die unser pathoanatomisches Verständnis dieser heterogenen Krankheitsgruppe deutlich erweitern.

6.) Literaturverzeichnis:

1. Ashburner J, Friston KJ: Voxel-based morphometry – the methods. *Neuroimage* 11: 805-821 (2000)
2. Behan WM, Maia M: Strumpell's familial spastic paraplegia: genetics and neuropathology. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 37: 8-20 (1974)
3. Benton AL, Hamsher KS, Varney NR, Spreen O: Contributions to neuropsychological assessment. New York: University Press (1983)
4. Bickerstaff ER: Hereditary spastic paraplegia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 13: 134-145 (1950)
5. Blumen SC, Bevan S, Abu-Mouch S, Negus D, Kahana M, Inzelberg R, Mazarib A, Mahamid A, Carasso RL, Slor H, Withers D, Nisipeanu P, Navon R, Reid E: A locus for complicated hereditary spastic paraplegia maps to chromosome 1q24-q32. *Annals of Neurology* 54: 796-803 (2003)
6. Byrne PC, Mc Monagle P, Webb S, Fitzgerald B, Parfrey NA, Hutchinson M: Age-related cognitive decline in hereditary spastic paraparesis linked to chromosome 2p. *Neurology* 54: 1510-1517 (2000)
7. Cartlidge NEF, Bone G: Sphincter involvement in hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 23: 1160-1163 (1973)
8. Casali C, Valente EM, Bertini E, Montagna G, Criscuolo C, De Michele G, Villanova M, Damiano M, Pierallini A, Brancati F, Scarano V, Tessa A, Cricchi F, Grieco GS, Muglia M, Carella M, Martini B, Rossi A, Amabile GA, Nappi G, Filla A, Dallapiccola B, Santorelli FM: Clinical and genetic studies in hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *Neurology* 62: 262-268 (2004)
9. Coutinho P, Barros J, Zemmouri R, Gulmareas J, Alveo C, Chorac R, Laurencio E, Ribeiro P, Loureiro JL, Santos JV, Hamri A, Paternotte C, Hazan J: Clinical heterogeneity of autosomal recessive spastic paraplegia : analysis of 106 patients in 46 families. *Archives of Neurology* 56: 943-949 (1999)
10. Dalpozzo F, Rossetto MG, Boaretto F, Sartori E, Mostacciolo ML, Daga A, Bassi MT, Martinuzzi A: Infancy onset hereditary spastic paraplegia associated with a novel atlastin mutation. *Neurology* 61: 580-581 (2003)
11. Del Favero J, Goossens D, De Jonghe P, Benson K, Michalik A, Van den Bossche D, Horwitz M, Van Broeckhoven C: Isolation of CAG/CTG repeats from within the

- chromosome 2p21-p24 locus for autosomal dominant spastic paraplegia (SPG 4) by YAG fragmentation. *Human Genetics* 105: 217-225 (1999)
12. Erb WH: Über die spastische Spinalparalyse (Tabes dorsal spasmodique Charcot). *Virchows Archiv Bd.* 70: 241-267 (1877)
 13. Eymard-Pierre E, Lesca G, Dollet S, Santorelli FM, di Capua M, Bertini E, Boespflug-Tanguy O: Infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis is associated with mutations in the alsin gene. *American Journal of Human Genetics* 71: 518-527 (2002)
 14. Ferrer I, Olive M, Rivera R, Pou A, Narberhaus B, Ugarte A: Hereditary spastic paraparesis with dementia, amyotrophy and peripheral neuropathy. A neuropathological study. *Neuropathology and applied neurobiology* 21: 255-261 (1995)
 15. Fink JK: The hereditary spastic paraplegia: nine genes and counting. *Archives of Neurology* 60: 1045-1049 (2003)
 16. Fink JK: Hereditary spastic paraplegia. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 6: 65-76 (2006)
 17. Finsterer J: Hereditäre spastische Paraplegien. *Der Nervenarzt* 6: 497-504 (2003)
 18. Fransen E, Vits L, Van Camp G, Willems PJ: The clinical spectrum of mutations in L1, a neuronal cell adhesion molecule. *American Journal of Medical Genetics* 64: 73-77 (1996)
 19. Gaser C: Morphometrie. <http://dbm.neuro.uni-jena.de/pdf-files/Gaser-Morphometrie.pdf>
 20. Giroud M, Dumas R: Clinical and topographical range of callosal infarction: a clinical and radiological correlation study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 59: 238-242 (1995)
 21. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS: A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14: 21-36 (2001)
 22. Harding AE: Hereditary “pure” spastic paraplegia: a clinical and genetic study of 22 families. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 44: 871-883 (1981)
 23. Harding AE: Hereditary spastic paraplegias. *Seminars in Neurology* 13: 333-336 (1993)

24. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR: Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 125: 1887-1895 (2002)
25. Hazan J, Fonknechten N, Mavel D, Paternotte C, Samson D, Artiguenave F, Davoine CS, Cruaud C, Durr A, Wincker P, Brottier P, Cattolico L, Barbe V, Burgunder JM, Prud'homme JF, Brice A, Fontaine B, Heilig B, Weissenbach J: Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nature Genetics* 23: 296-303 (1999)
26. Hedera P, Fenichel GM, Blair M, Haines JL: Novel mutation in the SPG3A gene in an African American family with an early onset of hereditary spastic paraplegia. *Archives of Neurology* 61: 1600-1603 (2004)
27. Hélio A, Teive G, Iwamoto FM, Coletta MVD, Camargo CH, Bezerra RD, Minguetti G, Werneck LC: Hereditary spastic paraplegia associated with thin corpus callosum. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 59: 790-792 (2001)
28. Ilmberger J: Münchner Verbaler Gedächtnistest: Institut für Medizinische Psychologie der Universität München, 1-2 (1988)
29. Kahlstorf A: Klinischer und histopathologischer Beitrag zur hereditären spastischen Spinalparalyse. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 159: 774-780 (1937)
30. Kassubek JR: Zerebrale Topik und Funktion bei Basalganglienerkrankungen und fokalen Kortexveränderungen: Standardisiertes multimodales Bildgebungskonzept. *Med. Habilitationsschrift, Universität Ulm* (2003)
31. Kassubek J, TUMANI H, Ecker D, Kurt A, Ludolph AC, Jüngling FD: Age-related brain parenchymal fraction is significantly decreased in young multiple sclerosis patients: a quantitative MRI study. *Neuroreport* 14: 427-430 (2003)
32. Kassubek J, Landwehrmeyer GB, Ecker D, Jüngling FD, Muche R, Schuller S, Weindl A, Peinemann A: Global cerebral atrophy in early stages of Huntington's disease: quantitative MRI study. *Neuroreport* 15: 363-365 (2004)
33. Kassubek J, Jüngling FD, Ecker D, Landwehrmeyer GB: Thalamic atrophy in Huntington's disease co-varies with cognitive performance: a morphometric MRI analysis. *Cerebral Cortex* 15: 846-853 (2005)
34. Kassubek J, Sperfeld A-D, Baumgartner A, Huppertz H-J, Riecker A, Jüngling FD: Brain atrophy in pure and complicated Hereditary Spastic Paraparesis: A quantitative 3-D MRI study, *European Journal of Neurology* 13: 880-886 (2006)

35. Krabbe K, Nielsen JE, Fallentin E, Fenger K, Herning M: MRI of autosomal dominant pure spastic paraplegia. *Neuroradiology* 39: 724-727 (1997)
36. Lemieux L, Wieshmann UC, Moran NF, Fish DR, Shorvon SD: The detection and significance of subtle changes in mixed-signal brain lesions by serial MRI scan matching and spatial normalization. *Medical Image Analysis* 2: 227-242 (1998)
37. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW: *Neuropsychological Assessment*. 3. Aufl., University Press. Oxford, 379-505 (1982)
38. McDermott CJ, White K, Bushby K, Shaw PJ: Hereditary spastic paraparesis: a review of new developments. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 69:150-160 (2000)
39. McMonagle P, Byrne P, Hutchinson M: Further evidence of dementia in SPG 4-linked autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neurology* 62: 407-410 (2004)
40. Meijer IA, Cossette P, Roussel J, Benard M, Toupin S, Rouleau GA: A novel locus for pure recessive hereditary spastic paraplegia maps to 10q22.1 – 10q24.1. *Annals of Neurology* 56: 579-582 (2004)
41. Mills KR: The natural history of central motor abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 126: 2558-2566 (2003)
42. Moriarty J, Varma AR, Stevens J, Fish M, Trimble MR, Robertson MM: A volumetric MRI study of Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 49: 410-415 (1997)
43. Nicolau A, Diard F, Fontan D, Chateil JF, Kien P: Apport de l'imagerie par résonance magnétique dans les maladies dégénérative spino-cérébelleuse. *Pédiatrie* 42 : 359-365 (1987)
44. Nielsen JE, Johnson B, Koefoed P, Scheuer KH, Grønbech-Jensen M, Law I, Krabbe K, Nørremølle A, Eiberg H, Søndergård H, Dam M, Rehfeld JF, Krarup C, Paulson OB, Hasholt L, Sørensen A: Hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia: a complex phenotype associated with a new SPG4 gene mutation. *European Journal of Neurology* 11: 817-824 (2004)
45. Rockahr A: Die Bedeutung des Stroop-Tests zur Differenzierung von Morbus Parkinson und Multisystematrophie. Diplomarbeit, 51-62 (2002)
46. Sauter S, Neesen J, Paulus W, Engel W: Hereditäre spastische Paraplegie. *Deutsches Ärzteblatt* 99: A 434-440. (2002)

47. Schady W, Scheard A: A qualitative study of sensory functions in hereditary spastic paraplegia. *Brain* 113: 709-720 (1990)
48. Schady W, Smith DI: Sensory neuropathy in hereditary spastic paraplegia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 57: 693-698 (1994)
49. Schwarz GA, Liu CN: Hereditary (familial) spastic paraplegia. *Archives of Neurology and Psychiatry* 75: 144-162 (1956)
50. Silver JR: Familial spastic paraplegia with amyotrophy of the hands. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 29: 135-144 (1966)
51. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW: Mapping cortical changes across the human life span. *Natural Neuroscience* 6: 309-315 (2003)
52. Sperfeld AD, Karitzky J, Brummer D, Schreiber H, Haussler J, Ludolph AC, Hanemann CO: X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease. *Archives of Neurology* 59: 1921-1926 (2002)
53. Sperfeld A-D, Baumgartner A, Uttner I, Juengling FD, Ludolph AC, Kassubek J: Phenotype characteristics of pure and complicated Hereditary Spastic Paraplegia: a clinical, electrophysiological, neuropsychological, and voxel-based morphometric study in 33 patients. (in Vorbereitung)
54. Stöhr M, Bluthardt M: Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie, 3. Aufl., Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, Berlin, Köln (1992)
55. Strümpell A: Die primäre Seitenstrangklerose (spastische Spinalparalyse). *Zeitschrift für Nervenheilkunde* 27: 291-339 (1904)
56. Sutherland JM: Familial spastic paraplegia, its relation to mental and cardiac abnormalities. *Lancet* 1: 169-170 (1957)
57. Tallaksen CME, Dürr A, Brice A: Recent advances in hereditary spastic paraplegia. *Current opinion in Neurology* 14: 457-463 (2001)
58. Tedeschi G, Allocca S, Di Costanzo A, Carlomagno S, Merla F, Petretta V, Toriello A, Tranchino G, Ambrosio G, Bonavita V: Multisystem involvement of the central nervous system in Strümpell's disease. A neurophysiological and neuropsychological study. *Journal of the neurological sciences* 103: 55-60 (1991)
59. Tewes U, Rossmann P, Schallberger U: Hawik-III, Übersetzung und Adaption des WISC-III von David Wechsler. Verlag Hans Huber, Bern, Schweiz, 3-33 (1999)

60. Thomas PK, Jefferys JGR, Smith IA, Loulakakis D: Spinal somatosensory evoked potentials in hereditary spastic paraplegia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 44: 243-246 (1981)
61. Ueda M, Katayama Y, Kamiya T, Mishina M, Igarashi H, Okubo S, Senda M, Iwabuchi K, Terashi A: Hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum and thalamic involvement in Japan. *Neurology* 51: 1751-1754 (1998)
62. Uncini A, Cutarella R, Di Muzio A, Assetta M, Lugaresi A, Gambi D: F response in vascular and degenerative upper motor neuron lesions. *Neurophysiologie Clinique* 20: 259-268 (1990)
63. Uttner I, Mai N, Esslinger O, Danek A: Quantitative evaluation of mirror movements in adults with focal brain lesions. *European Neurology* 12 (12): 964-975 (2005)
64. van Beusekom GT, Staal A, Went LN: A family with hereditary spastic ataxia. *Acta Neurologica Scandinavica* 41: 97-119 (1965)
65. Vogel P: Reflexuntersuchungen- Motorischer „Reflex“: F-Welle. In: Vogel P: *Kursbuch klinische Neurophysiologie- EMG- ENG- Evozierte Potentiale*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 108-109 (2001)
66. Webb S, Coleman D, Byrne P, Parfrey N, Burke T, Hutchinson J, Hutchinson M: Autosomal dominant hereditary spastic paraparesis with cognitive loss linked to chromosome 2p. *Brain* 121: 601-609 (1998)
67. Wharton SB, McDermott CJ, Grierson AJ, Wood JD, Gelsthorpe C, Ince PG, Shaw PJ: The cellular and molecular pathology of the motor system in hereditary spastic paraparesis due to mutation of the spastin gene. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 62: 1166-1177 (2003)
68. White KD, Ince PG, Lusher M, Lindsey J, Cookson M, Bashir R, Shaw PJ, Bushby KMD: Clinical and pathological findings in hereditary spastic paraparesis linked to chromosome 2p. *Neurology* 55: 89-94 (2000)
69. Winner B, Schulte-Mattler W, Uyanik G, Hehr U, Winkler J: Diagnose und Therapie der hereditären spastischen Paraplegie. *NeuroTransmitter* 10: 55-59 (2004)
70. Yanase D, Komai K, Hamaguchi T, Okino S, Yokoji H, Makifuchi T, Takano H, Yamada M: Hereditary spastic paraplegia with frontal lobe dysfunction: a clinicopathologic study. *Neurology* 63: 2149-2152 (2004)

71. Yip AG, Dürr A, Marchuk DA, Ashley-Koch A, Hentati A, Rubinsztein DC, Reid E: Meta-analysis of age at onset in spastin-associated hereditary spastic paraplegia provides no evidence for a correlation with mutational class. *Journal of medical genetics* 40: e106 (2003)
72. Zinser C: Einfluß der Methylprednisolon-Schubtherapie bei der MS auf neuropsychologische Funktionsparameter. Diplomarbeit, 41-59 (2002)

7.) Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. Jan Kassubek für die Überlassung des Themas sowie für die herausragende und umfassende individuelle Betreuung dieser Arbeit, insbesondere bei der Durchführung und Auswertung der Untersuchungen und für die Korrektur meiner Dissertation.

Frau Dr. Anne Sperfeld möchte ich für ihr großes Engagement bei der Betreuung meiner Arbeit und bei der Durchführung der Untersuchungen und den statistischen Auswertungen der erhobenen Daten sowie für die Anregungen beim Schreiben meiner Dissertation danken.

Herrn Dr. Ingo Uttner danke ich für die Hilfe bei den neuropsychologischen Untersuchungen, insbesondere für die Auswahl der angewandten Testverfahren, für das Einlernen in die neuropsychologischen Untersuchungsmethoden und für das Korrekturlesen.

Mein besonderer Dank gilt der Tom-Wahlig-Stiftung für die finanzielle Unterstützung.

Darüber hinaus möchte ich allen Patienten für die Teilnahme an der Studie und den zum Teil erheblichen Zeitaufwand, der damit verbunden war, danken. Außerdem gilt mein Dank allen, die bereit waren, sich als Kontrollpersonen neuropsychologisch oder kernspintomographisch untersuchen zu lassen.

Außer den namentlich aufgeführten Personen danke ich zahlreichen wissenschaftlichen Mitarbeitern, die an der Durchführung und Auswertung der Untersuchungen beteiligt waren.

Ich möchte meinen Eltern danken, die mich immer unterstützt haben.